

**Université de Montréal**

**Synthèse diastéréosélective des motifs polypropionate à partir des aldéhydes 2,3-*syn* via une séquence d'aldolisation de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire contrôlée à l'aide d'acides de Lewis.**

Par

Jean-François Brazeau

Département de chimie

Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures en vue de l'obtention du grade de maîtrise ès sciences (M.Sc.) en chimie

Décembre 2004

© Jean-François Brazeau, 2004



QD  
3  
U54  
2005  
v.018

## **AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

## **NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

# Identification du Jury

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Synthèse diastéréosélective des motifs polypropionate à partir des aldéhydes 2,3-syn  
via une séquence d'aldolisation de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire  
contrôlées à l'aide d'acides de Lewis.**

Présenté par :

**Jean-François Brazeau**

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

*Pr. Shawn Collins, Président-rapporteur*

*Pr. Yvan Guindon, Directeur de recherche*

*Pr. André B. Charette, Membre du jury*

Mémoire accepté le : .....04-04-05.....

## Sommaire

Cet ouvrage présente une méthodologie de synthèse efficace et versatile pour la synthèse de 4 motifs polypropionate dérivés de l'ester 2,3-*syn*-3,4-*anti*. En plus de leur défi synthétique, ces motifs présentent un grand intérêt pour les chimistes organiciens, se retrouvant dans une multitude de composés biologiquement actifs. Au fil des ans, plusieurs méthodologies ont été proposées pour synthétiser les 16 diastéréoisomères possibles mais plusieurs limitations ont été observées. Il faut noter que les problèmes potentiels dans ces méthodologies impliquent des interactions non-favorables dans les états de transition de réactions impliquant deux partenaires chiraux (phénomène de *mismatch*).

Notre stratégie s'appuie sur une approche contrôlée entièrement par le substrat ayant comme élément de contrôle le choix de l'acide de Lewis activant les deux réactions impliquées : la réaction de Mukaiyama et le transfert d'hydrure. La réaction de Mukaiyama implique l'addition d'un éther d'énol silylé ayant un lien pouvant être homolytiquement brisé dans la réaction suivante. Le contrôle de l'aldolisation s'appuie sur le modèle dit Felkin-Anh pour générer une relation 3,4-*syn* avec un acide de Lewis monodentate ( $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ), tandis que les acides de Lewis bidentates peuvent mener à la relation 3,4-*anti* via un état de transition défini comme Cram-chélate. Une fois les précurseurs radicalaires synthétisés, notre méthodologie de réduction par transfert d'hydrure contrôlée par les acides de Lewis s'est avérée très efficace. Les acides de Lewis dérivés de l'aluminium mènent à la relation 2,3-*syn* selon un contrôle endocyclique tandis que les acides de Lewis de bore permettent la génération des relations 2,3-*anti* en se basant sur la stabilisation des divers facteurs de contrôle des molécules acycliques.

La synthèse de motif polypropionates se base sur une itération de cette méthodologie d'aldolisation de Mukaiyama et de réduction radicalaire. Les conditions réactionnelles de cette réaction favorisant l'état de transition selon le modèle Cram-chélate avec l'aldéhyde dérivé du motif 2,3-*syn*-3,4-*anti* ont dégradé le substrat de départ. Le complexe bidentate formé est stériquement encombré, favorisant ainsi des réactions secondaires.

Nous avons réussi à optimiser les conditions réactionnelles en variant l'acidité et la stœchiométrie de  $\text{Ti}^{\text{IV}}$  afin de générer le produit de Mukaiyama ayant une relation 3,4-*anti*. La nature des complexes impliqués dans ces réactions a été élucidée par des études RMN  $^{13}\text{C}$  à basse température. La réduction radicalaire a été aussi très efficace avec les produits obtenus de la réaction de Mukaiyama. La stéréochimie relative de tous les polypropionates de type stéréopentade formés a été établie suite à une étude spectroscopique RMN de leur dérivé lactone. Dans le futur, cette stratégie novatrice sera testée afin de construire efficacement les 16 diastéréoisomères possibles et sera appliquée pour la synthèse totale de molécules d'intérêt biologique.

Mots clés : Acide de Lewis, Aldolisation de Mukaiyama, Contrôle acyclique, Cram-chélate, Diastéréosélectivité, Effet endocyclique, Effet exocyclique, Felkin-Anh, Polypropionates, Réduction radicalaire, Titane

## Abstract

Naturally occurring polypropionates have attracted a great deal of attention over the past decades, and numerous methodologies for the synthesis of these challenging motifs have been designed. Our group recently developed an approach based on a tandem Mukaiyama/free radical based hydrogen transfer reaction sequence, where Lewis acids act as the key element in controlling the stereochemical outcome of each step. This approach offered access to all four propionate motifs.

A new and iterative approach for the synthesis of polypropionate motifs containing the *syn-anti* unit will be described in this work. The Mukaiyama aldolisation can be performed under Felkin-Anh or Cram-chelate pathway to give either the 3,4-*syn* or 3,4-*anti* relationship, respectively. This reaction was optimized using different Lewis acids to give excellent yield and diastereoselectivity. The importance of having diverse protecting groups that are commonly used in synthesis has also been taken into consideration. We found that adding an excess of  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  in our Mukaiyama reactions increased the chelating ability of the Lewis acid, thus leading to great diastereoselectivity. Low temperature  $^{13}\text{C}$  NMR was performed to obtain more information on the complexes present in solution. Then, once the radical precursors were obtained, the hydrogen transfer step was performed. Aluminum Lewis acids led to the exclusive formation of the 2,3-*syn* isomer under the endocyclic effect while the controlling factors described for acyclic molecules were sufficient enough to give the 2,3-*anti* as a sole diastereoisomer when boron Lewis acid was added prior to the tin hydride. All 4 polypropionate stereopentad motifs derived from the 2,3-*syn*-3,4-*anti* aldehyde were synthesized.

Finally, this versatile and convenient methodology will be optimized for the synthesis of the 16 possible stereoisomers and will find application in the total synthesis of challenging molecules.

**Keywords :** Lewis Acid, Mukaiyama aldolisation, Acyclic Control, Cram-Chelate, Diastereoselectivity, Endocyclic Effect, Exocyclic Effect, Felkin-Anh, Polypropionate, Radical reduction, Titanium.

## Table des matières

|                             |      |
|-----------------------------|------|
| Sommaire .....              | i    |
| Abstract .....              | iii  |
| Table des matières.....     | iv   |
| Liste des tableaux.....     | vii  |
| Liste des schémas.....      | ix   |
| Liste de figures.....       | xii  |
| Liste des abréviations..... | xiii |
| Remerciements.....          | xv   |

## Introduction

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Généralités .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2. Méthodes connues pour l'élaboration de motifs polypropionates.....</b>   | <b>2</b>  |
| 2.1. <i>Auxiliaires chiraux.....</i>   | <i>3</i>  |
| 2.2. <i>Réactions de crotylations.....</i>   | <i>5</i>  |
| 2.3. <i>Condensations d'allènes de zinc et d'étain.....</i>  | <i>7</i>  |
| 2.4. <i>L'approche par hétéro-Diels-Alder .....</i>  | <i>10</i> |
| <b>3. Approche itérative proposée impliquant une réaction d'aldolisation de Mukaiyama et une réduction radicalaire .....</b> | <b>11</b> |

## Chapitre 1

### Réaction de Mukaiyama

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Revue de la littérature .....</b>  | <b>15</b> |
| 1.1. <i>Historique .....</i>   | <i>15</i> |
| 1.2. <i>Addition d'éthers d'énol silylés chiraux dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama.....</i> | <i>19</i> |
| 1.3. <i>Utilisation d'acides de Lewis chiraux dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama.....</i>    | <i>20</i> |



|  |           |
|--|-----------|
| 1.4. Utilisation d'électrophile chiraux dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama.....  | 21        |
| 1.4.1. Induction asymétrique-1,2 .....   | 21        |
| 1.4.2. Induction asymétrique-1,3 .....   | 23        |
| 1.4.3. Induction asymétrique-1,2 et -1,3 combinée.....   | 24        |
| 1.5. Réaction d'aldolisation de Mukaiyama à partir de l'aldéhyde 2,3-anti-3,4-anti.<br>.....   | 27        |
| <b>2. Optimisation de la réaction de Mukaiyama a partir du motif 2,3-syn-3,4-anti.</b>   | <b>28</b> |
| 2.1. Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama a partir du motif 2,3-syn-3,4-anti avec le groupement protecteur benzyle (-Bn) sur l'alcool secondaire.....   | 30        |
| 2.2. Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama a partir du motif 2,3-syn-3,4-anti avec le groupement protecteur méthyle (-Me) sur l'alcool secondaire....  | 34        |
| 2.3. Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama a partir du motif 2,3-syn-3,4-anti avec un groupement protecteur de type acétal sur l'alcool secondaire...  | 36        |
| 2.4. Optimisation de la stochiométrie de $TiCl_3(OiPr)$ dans la réaction d'aldolisation de Mukaiyama à partir du motif 2,3-syn-3,4-anti avec le groupement protecteur benzyle (-Bn) ou méthyle (-Me) sur l'alcool secondaire. .... | 38        |
| 2.4.1. Mécanisme suggéré pour expliquer la sélectivité de la réaction d'aldolisation avec un excès de $TiCl_3(OiPr)$ .....   | 41        |
| 2.4.2. Effet de l'encombrement du groupement protecteur .....  | 50        |
| 2.5. Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama à partir du motif 2,3-syn-3,4-anti avec le groupement protecteur p-méthoxybenzyle (-PMB) sur l'alcool secondaire. ....  | 53        |

## Chapitre 2

### Réduction radicalaire

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Revue de la littérature .....</b>  | <b>56</b> |
| 1.1. Historique .....                    | 56        |
| 1.2. Système radicalaire acyclique ..... | 56        |
| 1.3. Effet Endocyclique .....            | 58        |
| 1.4. Effet Exocyclique .....             | 59        |

|   |    |
|---|----|
| 1.5. Stratégie développée à l'aide des effets endocycliques et exocycliques ..... | 61 |
| 2. Optimisation de la réduction radicalaire.....                                  | 63 |

### Chapitre 3

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Preuves de structures ..... | 67 |
| Conclusion .....            | 69 |

### Partie expérimentale

|                      |    |
|----------------------|----|
| 1. Généralités ..... | 71 |
| 2. Protocoles.....   | 72 |

## Liste des tableaux

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Tableau 1:  | Exemples de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama avec des acétals cétones silylés et des aldéhydes achiraux activés par différents acides de Lewis. ...   | 17 |
| Tableau 2:  | Ratio diastéréomérique de réactions d'aldolisation avec des éthers d'énols chiraux dérivés de la N-Méthyléphédrine.....  | 19 |
| Tableau 3:  | Ratio diastéréomérique de réactions d'aldolisation avec des acides de Lewis de titane chiraux. ....  | 20 |
| Tableau 4:  | Exemples de résultats obtenus dans des aldolisations de Mukaiyama à partir d'aldéhydes ayant une relation 2,3- <i>syn</i> ou 2,3- <i>anti</i> .....  | 26 |
| Tableau 5:  | Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> .  | 27 |
| Tableau 6:  | Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> ayant un groupement benzyle sur l'alcool secondaire avec divers acides de Lewis.  | 31 |
| Tableau 7:  | Variation de l'acidité de Lewis des dérivés du titane dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> ayant un groupement benzyle sur l'alcool secondaire. ....  | 33 |
| Tableau 8:  | Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> ayant un groupement méthyle sur l'alcool secondaire avec divers acides de Lewis.  | 35 |
| Tableau 9:  | Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> ayant un groupement acétale ou thioacétale sur l'alcool secondaire avec divers acides de Lewis. ....  | 38 |
| Tableau 10: | Optimisation du nombre d'équivalents de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ dans la réaction d'aldolisation de Mukaiyama à partir du motif 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> avec le groupement protecteur benzyle (-Bn) ou méthyle (-Me) sur l'alcool secondaire. .... | 40 |
| Tableau 11: | Attribution des signaux dans les spectres RMN $^{13}\text{C}$ de l'aldéhyde <b>69</b> (a) et du complexe métallique en présence de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ avec 2.5 équivalents (b) .....   | 44 |
| Tableau 12: | Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> ayant un groupement TBDPS sur l'alcool primaire avec divers acides de Lewis. ...  | 48 |
| Tableau 13: | Effet du groupement protecteur sur l'alcool en position $\beta$ lors d'addition d'allylstannanes.....  | 51 |

|   |    |
|---|----|
| Tableau 14: Effet du groupement protecteur sur l'alcool en position $\beta$ lors de réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> . ....                           | 53 |
| Tableau 15: Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama à partir du motif 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> avec le groupement protecteur p-méthoxybenzyle (-PMB) sur l'alcool secondaire. .... | 54 |
| Tableau 16: Ratio obtenu lors de réduction radicalaire d' $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters avec l'hydrure de tributylétain .....   | 57 |
| Tableau 17: Ratio diastéréosélectif lors de la complexation d'acide de Lewis avec les radicaux 3,5-bis-hydroxyesters. ....  | 62 |
| Tableau 18: Réduction radicalaire sur les $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters obtenus de la séquence itérative sur l'aldéhyde 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> .....                                  | 64 |
| Tableau 19: Réduction radicalaire sur les $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters obtenus de la séquence itérative sur l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> . ....                                  | 65 |

## Liste des schémas

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Schéma 1:  | Stratégie d'aldolisation à l'aide d'auxiliaire chiraux .....  | 3  |
| Schéma 2:  | Stratégie d'aldolisation à l'aide d'auxiliaire chiraux de Paterson .....  | 4  |
| Schéma 3:  | Résultats obtenus lors de crotylboration de Brown pour la synthèse des propionates stéréotriades.....   | 5  |
| Schéma 4:  | Addition des ( <i>Z</i> ) ou ( <i>E</i> )-crotyltrifluorosilanes de Roush sur les $\alpha$ -méthyl- $\beta$ -alkoxyaldéhyde chiraux correspondants. ....            | 7  |
| Schéma 5:  | Condensations d'allènes de zinc et d'étain sur $\alpha$ -méthyl- $\beta$ -alkoxy aldéhyde pour la synthèse des propionates stéréotriades.....                       | 8  |
| Schéma 6:  | État de transition proposé par Marshall lors de l'addition de l'allénylzinc 9   |    |
| Schéma 7:  | Condensations d'allènes de zinc sur $\alpha$ -méthyl- $\beta$ -alkoxy aldéhyde pour la synthèse des propionates stéréopentades .....                                | 9  |
| Schéma 8:  | Approche par hétéro-Diels-alder de Danishefsky pour l'élaboration des polypropionates.....  | 10 |
| Schéma 9:  | L'importance d'acide de Lewis lors de la réduction $\alpha$ -phénylsélénure- $\beta,\delta$ -bis-hydroxyester.....  | 11 |
| Schéma 10: | Synthèse des 4 motifs propionates stéréotriades par une approche en tandem d'aldolisation de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire .....                     | 12 |
| Schéma 11: | Approche itérative à partir du motif 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> .....  | 13 |
| Schéma 12: | Réaction d'aldolisation de Mukaiyama .....  | 15 |
| Schéma 13: | Mécanismes possibles pour la condensation aldolique de Mukaiyama....  | 16 |
| Schéma 14: | États de transition proposés lors de l'addition d'un énolate silylé sur un aldéhyde achiral activé par un acide de Lewis.....                                       | 18 |
| Schéma 15: | États de transition suggérés lors d'induction asymétrique-1,2 dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama .....  | 22 |
| Schéma 16: | États de transition suggérés lors d'induction asymétrique-1,3 dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama .....  | 24 |
| Schéma 17: | Impact de la configuration relative de l'aldéhyde selon le mode d'activation dans les cas d'induction asymétrique incorporée lors d'aldolisation de Mukaiyama. .... | 25 |

|   |    |
|---|----|
| Schéma 18: Formation du propionate 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> par une séquence d'aldolisation de Mukaiyama et de réduction radicalaire .....               | 28 |
| Schéma 19: Synthèse de l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> 69.....   | 30 |
| Schéma 20: Réactions secondaires observées dans la réaction d'aldolisation de Mukaiyama. ....   | 32 |
| Schéma 21: Synthèse de l'aldéhyde modèle 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> 74. ....   | 34 |
| Schéma 22: Synthèse des aldéhydes 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> 79 et 82. ....  | 37 |
| Schéma 23: Ratio obtenu lors d'aldolisation de Mukaiyama selon une augmentation de la quantité de Me <sub>2</sub> AlCl.....                                       | 39 |
| Schéma 24: Structures en solution proposées par Keck tel que déterminées par des études spectroscopiques RMN.....   | 41 |
| Schéma 25: Espèces proposées pour expliquer l'issue stéréochimique de la réaction selon la quantité d'acide de Lewis utilisé. ....                                | 46 |
| Schéma 26: Synthèse de l'aldéhyde 95 ayant un groupement protecteur TBDPS sur l'alcool primaire.....  | 47 |
| Schéma 27: Réaction d'aldolisation de Mukaiyama de l'aldéhyde 97.....   | 49 |
| Schéma 28: Réactions de compétition entre l'aldéhyde 69 et 97 afin de comparer la vitesse entre les chemins réactionnels Felkin-Anh et Cram-chélate.....          | 50 |
| Schéma 29: Synthèse de l'aldéhyde modèle 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> 103. ....  | 52 |
| Schéma 30: Synthèse de l'aldéhyde 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> 105.....  | 54 |
| Schéma 31: Effet d'un additif dans la réduction radicalaire d' $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters avec l'hydruure de tributylétain – Effet endocyclique..... | 59 |
| Schéma 32: L'effet exocyclique : augmentation du ration en faveur du produit <i>anti</i> ..   | 59 |
| Schéma 33: Différents états de transition expliquant l'effet exocyclique .....  | 60 |
| Schéma 34: Impact de l'acide de Lewis de bore lors de réduction radicalaire sur divers $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters.....                               | 63 |
| Schéma 35: Détermination de la configuration relative des polypropionates 130, 131 et 132. ....   | 67 |

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Schéma 36: | Détermination de la configuration relative du polypropionates 133. .... | 68 |
| Schéma 37: | Synthétise des motifs polypropionate de type stéréopentade .....        | 69 |

## Liste de figures

- Figure 1: Structures moléculaires des composés biologiquement actifs Discodermolide et Élaiolide. .... 1
- Figure 2: États de transition pour la réaction de Mukaiyama sous le contrôle de la chélation. .... 19
- Figure 3: Conformères possibles lors de la formation d'un chélate avec l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti* en présence d'acide de Lewis. .... 29
- Figure 4: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de l'aldéhyde **69** (a) et des complexes métalliques en présence de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  avec 1.1 équivalents (b) et 2.5 équivalents (c) ..... 43
- Figure 5: Structures proposées des intermédiaires impliqués avec le  $\text{TiCl}_4$  selon le groupement protecteur. .... 51



## Liste des abréviations

|                |  |
|----------------|--|
| AcOEt :        | acétate d'éthyle   |
| AIBN :         | azo-bis-isobutyronitrile                                 |
| A.L. :         | acide de Lewis   |
| Ar :           | aryle  |
| <i>t</i> -Bu : | <i>tert</i> -butyle                                      |
| Bn :           | benzyle  |
| Boc :          | <i>tert</i> -butoxycarbonyle                             |
| d :            | doublet  |
| dd :           | doublet de doublets                                      |
| e.d.           | excès diastéréo-isomérique                               |
| Et :           | éthyle   |
| EI :           | ionisation par impact électronique                       |
| fod :          | 6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyl-3,5-octanedionato |
| FAB :          | "fast atomic bombardment"                                |
| P ou PG:       | groupement protecteur                                    |
| h :            | heure  |
| Hex :          | hexane   |
| Hz :           | Hertz  |
| IR :           | infrarouge   |
| <i>J</i> :     | constante de couplage                                    |
| LDA :          | diisopropylamidure de lithium                            |
| m :            | multiplet  |
| min :          | minute   |

|                       |   |
|-----------------------|---|
| <i>p</i> -DNB :       | <i>para</i> -dinitrobenzène               |
| Me :                  | méthyle                                   |
| MM :                  | masse molaire                             |
| MOM :                 | Méthoxyméthyle                            |
| Nu :                  | nucléophile                               |
| PMB :                 | <i>para</i> -méthoxybenzyle               |
| Ph :                  | phényle                                   |
| <i>i</i> -Pr :        | <i>iso</i> -propyle                       |
| PTSA                  | Acide <i>p</i> -toluènesulfonique         |
| r.d. :                | Ratio diastéréo-isomérique                |
| Rdt :                 | rendement                                 |
| RMN <sup>1</sup> H :  | résonance magnétique nucléaire du proton  |
| RMN <sup>13</sup> C : | résonance magnétique nucléaire du carbone |
| s :                   | singulet                                  |
| SM :                  | spectrométrie de masse                    |
| SMHR :                | spectrométrie de masse à haute résolution |
| SOMO :                | “singly occupied molecular orbital”       |
| t :                   | triplet                                   |
| TBAF :                | fluorure de tétrabutylammonium            |
| TBDMS ou TBS :        | <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle          |
| TES :                 | triéthylsilyle                            |
| THF :                 | tétrahydrofuranne                         |
| TMS :                 | triméthylsilyle                           |

## Remerciements

Je tiens d'abord à remercier mon superviseur, le Professeur Yvan Guindon, pour toutes les connaissances qu'il m'a transmises au cours des deux dernières années. Yvan est un chimiste remarquable dont les qualités humaines le distinguent. Il s'assure toujours du bonheur de ces étudiants en les respectant et son inspiration scientifique me stimule au point de poursuivre mes études graduées pour quelques années de plus.

Je remercie les membres du comité, Pr. Shawn Collins et Pr. André B. Charette pour les corrections apportées à cet ouvrage. Je tiens à remercier le Pr. Sharon Bennett pour m'avoir bien conseillée et surtout pour m'avoir transmis son admiration de la synthèse organique.

Je remercie spécialement le Pr. Daniel Chapdelaine pour toutes ces discussions en chimie, pour son amitié et pour tous ses efforts afin de m'aider dans ma carrière scientifique. Je remercie le Dr. Mohammed Bencheqroun pour ses précieux conseils et son support au niveau de la RMN.

Évidemment, un merci spécial à tous les membres du laboratoire (Pipo, Mike, Ben, Thao, Mart, Ioannis, Maud) dont leur amitié m'amène tous les jours au laboratoire avec un certain enthousiasme. Un merci particulier à mon voisin de paillasse Naldo pour son humour et ses conversations des plus loufoques. Vous avez tous contribué de près ou de loin à la réussite de mes recherches.

Je tiens à remercier mes parents, Nicole et Adrien, pour leur support moral. Je voudrais remercier spécialement mon grand frère, Yannick, pour m'avoir dirigé et conseillé judicieusement dans mes choix de carrière. Je voudrais remercier tous mes amis chimistes et non-chimistes pour avoir partagé avec moi au cours des dernières années. Évidemment, je ne peux passer sous le silence ma copine, Sara, qui me supporte et me rend la vie si agréable depuis sa rencontre. Finalement, un grand merci à vous tous.

The most beautiful thing we can experience is the  
mysterious. It is the source of all true art and all science.

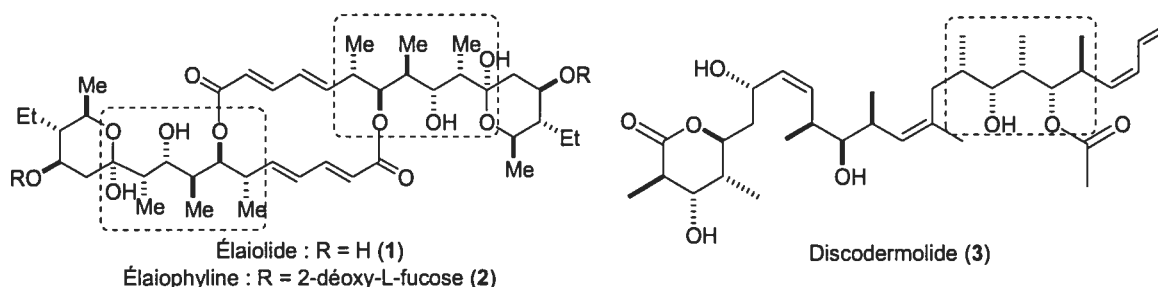
- Albert Einstein (1879-1955)

## Introduction

### 1. Généralités

Les motifs polypropionate ont attiré beaucoup d'attention au cours des cinquante dernières années afin de mieux connaître leur activité biologique et leur biogenèse. Les chimistes organiciens se sont intéressés à ces derniers à cause de leur complexité structurale et de leur présence dans une multitude de composés biologiquement actifs (voir figure 1).

**Figure 1: Structures moléculaires des composés biologiquement actifs Discodermolide et Élaiolide.**



L'Élaiolide 1, isolé de cultures de *Stepmyces melanosporus*, est un macrolide qui démontre une grande activité contre plusieurs souches de bactéries Gram-positives.<sup>1</sup> La discodermolide 3 se distingue également par son activité cytotoxique.<sup>2</sup> Elle a été synthétisée à plusieurs reprises par différents groupes de recherches.<sup>3</sup> Dans la figure 1, on note la présence de fragment polypropionate de type stéréopentade dans chacune des molécules (voir l'encadré).

Il existe 4 motifs propionates de type stéréotriade, telle que définie par Hoffmann, car seulement la stéréochimie relative est considérée.<sup>4</sup> Paterson a par la suite utilisé le terme polypropionate de type stéréopentade afin de définir une molécule ayant 5 centres stéréogènes contigus alternant méthyle et hydroxyle.<sup>5</sup> Il existe 16 diastéréoisomères possibles de ces fragments. La synthèse *in vivo* de ces derniers provient, entièrement ou

en partie, de la biosynthèse des acides gras dans laquelle les constituants acétates et propionates sont assemblés dans une séquence linéaire d'acylation et de réactions d'oxydation/réduction.<sup>6</sup> En laboratoire, l'élaboration d'une méthodologie efficace pour la synthèse de ces motifs polypropionate représente un grand défi puisque ces derniers présentent plusieurs centres stéréogènes contigus sur une chaîne carbonée acyclique.

## 2. Méthodes connues pour l'élaboration de motifs polypropionates

En 1956, Woodward décrivait les polypropionates comme des composés « désespérément complexes » pour la synthèse organique.<sup>7</sup> De nos jours, plusieurs groupes de recherches ont proposé de nombreuses approches pour la synthèse stéréosélective de propionates. Il y a quelques années, notre groupe a élaboré une stratégie intéressante basée sur une séquence d'aldolisation de Mukaiyama et de réduction radicalaire.<sup>8</sup> À ce jour, les chimistes organiciens continuent de développer des méthodologies de plus en plus sélectives pour la synthèse de ces motifs complexes.

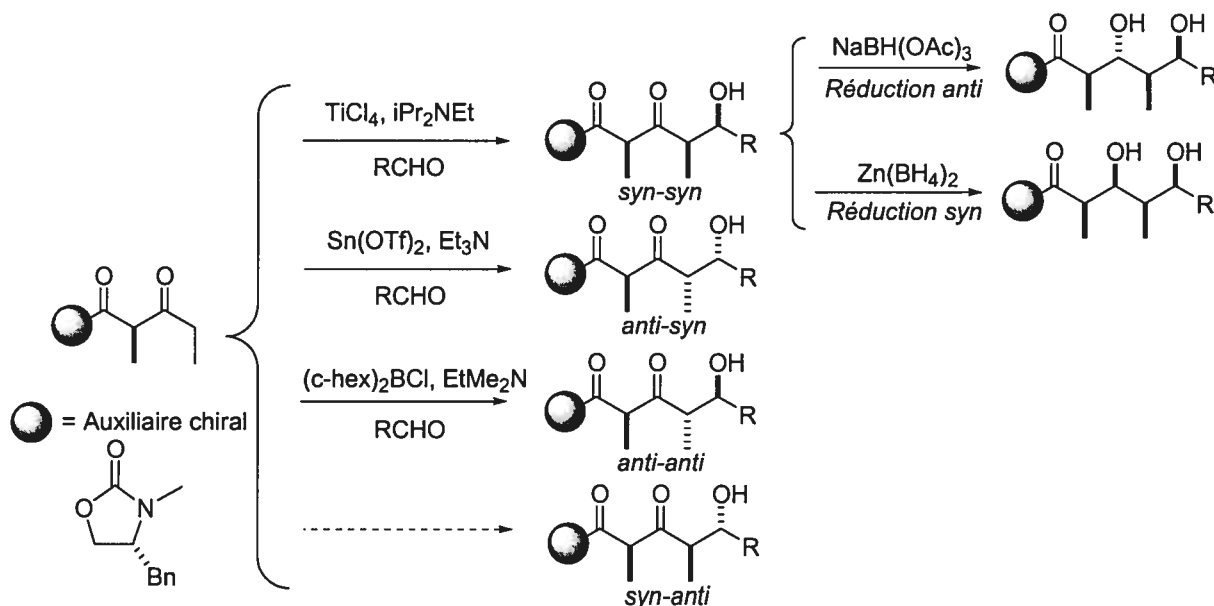
Il est important de définir le principe de double stéréodifférenciation afin de bien comprendre les limites des méthodes présentes dans la littérature.<sup>9</sup> Ce phénomène se produit lorsque deux molécules chirales sont impliquées dans une réaction. La préférence pour une diastéréoface des deux réactifs peut être agencée (*matched pair*) ou être non-agencée (*mismatched pair*).<sup>10</sup> Lors d'un cas où la condition paire agencée est présente, les interactions sont minimisées dans l'état de transition et agissent de concert. Ainsi, la stéréochimie des centres chiraux sur chacune des molécules est complémentaire et d'excellentes diastéréosélectivités sont observées. À l'inverse, dans le cas d'une paire non-agencée, les sélectivités sont généralement faibles car les interactions défavorables ne sont pas minimisées. Les cas où la combinaison est partiellement agencée (*partially matched*) mènent à des sélectivités intermédiaires entre les deux cas précédents.

Dans la section suivante, des méthodes synthétiques des plus efficaces impliquant des auxiliaires chiraux lors de condensations aldoliques, des réactions de crotylations, des condensations alléniques ou des hétéro Diels-Alder, seront discutées.<sup>11</sup>

## 2.1. Auxiliaires chiraux

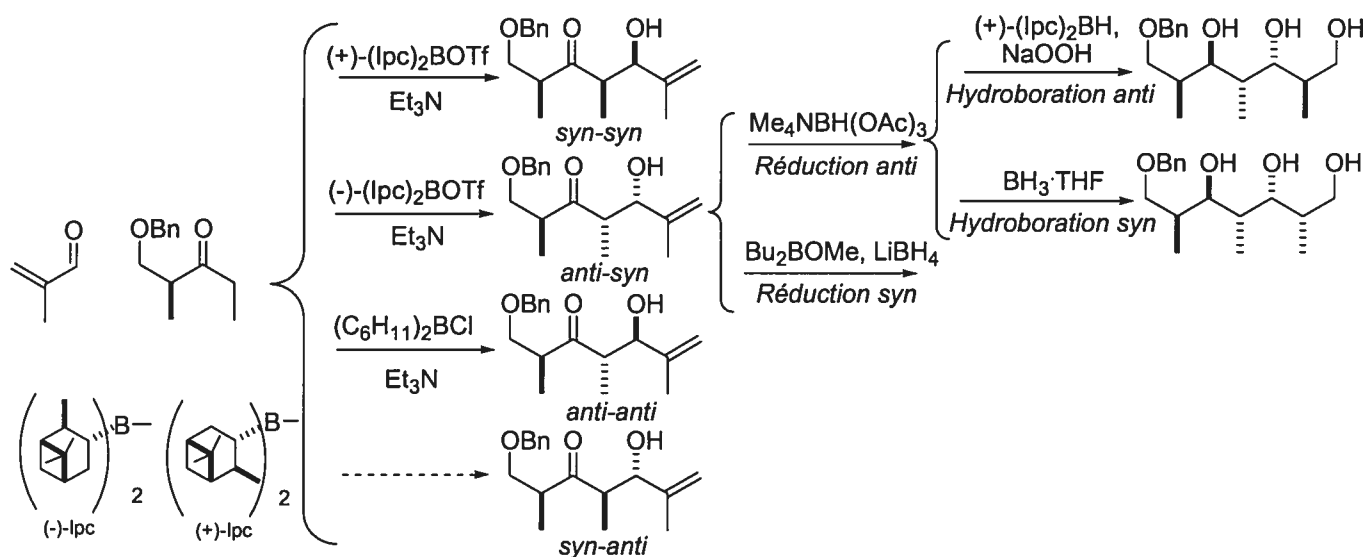
Les condensations aldoliques contrôlées par des auxiliaires chiraux peuvent se diviser en deux catégories. La première, développée principalement par Evans, implique une  $\beta$ -céto-imide chirale qui, une fois enolisée, est additionnée sur un aldéhyde (voir schéma 1).<sup>6, 12</sup> Dans les deux premiers cas, la sélectivité est contrôlée par la stéréochimie de l'énolate (*Z*) et par l'auxiliaire chiral qui bloque une des faces d'attaque lors de la formation des deux centres stéréogènes. Des états de transition différents sont suggérés afin d'expliquer la différence de sélectivité selon l'acide de Lewis utilisé. Dans le cas du motif *anti-anti*, la sélectivité provient de la formation contrôlée de l'énolate *E* qui mène à la relation désirée. Une fois l'adduit d'aldolisation obtenu, ce dernier est soumis à une réduction du carbonyle dirigée par l'hydroxyle qui conduit au motif 1,3-*syn* ( $\text{ZnBH}_4$ ) ou 1,3-*anti* ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ). L'approche des auxiliaires chiraux d'Evans est efficace mais toutefois, la synthèse d'un des motifs de type stéréotétrade (*syn-anti*) est difficile par cette stratégie.

**Schéma 1: Stratégie d'aldolisation à l'aide d'auxiliaire chiraux**



La deuxième approche a été développée par Paterson et est illustrée de façon générale dans le schéma 2. Dans ce cas-ci, la chiralité est introduite lors de l'aldolisation de l'énolate ayant l'auxiliaire chiral sur l'atome d'oxygène.<sup>5, 13</sup> La formation des produits *syn-syn* et *anti-syn* est basée sur un contrôle dit « par le réactif ». Selon l'énantiomère de diisopinocamphéyle utilisé, soit le (*R*) ou le (*S*), il est possible de générer les diastéréoisomères *syn-syn* et *anti-syn*. L'utilisation du chlorure de dicyclohexylborane et de la Et<sub>3</sub>N permet de générer l'énolate *E* lors de l'énolisation. Ce dernier s'additionne sélectivement sur un aldéhyde afin de générer le produit *anti-anti*. Tout comme avec les auxiliaires d'Evans, la génération du motif *syn-anti* n'est pas possible. Cette approche implique, par la suite, différentes réactions stéréosélectives, soit une réduction du carbonyle dirigée par l'hydroxyle suivie d'une hydroboration sélective. Paterson a démontré qu'à partir d'une approche bidirectionnelle, il était possible d'obtenir les 4 autres motifs polypropionates de type stéréopentade dérivés du motif *syn-anti*.

**Schéma 2: Stratégie d'aldolisation à l'aide d'auxiliaire chiraux de Paterson**

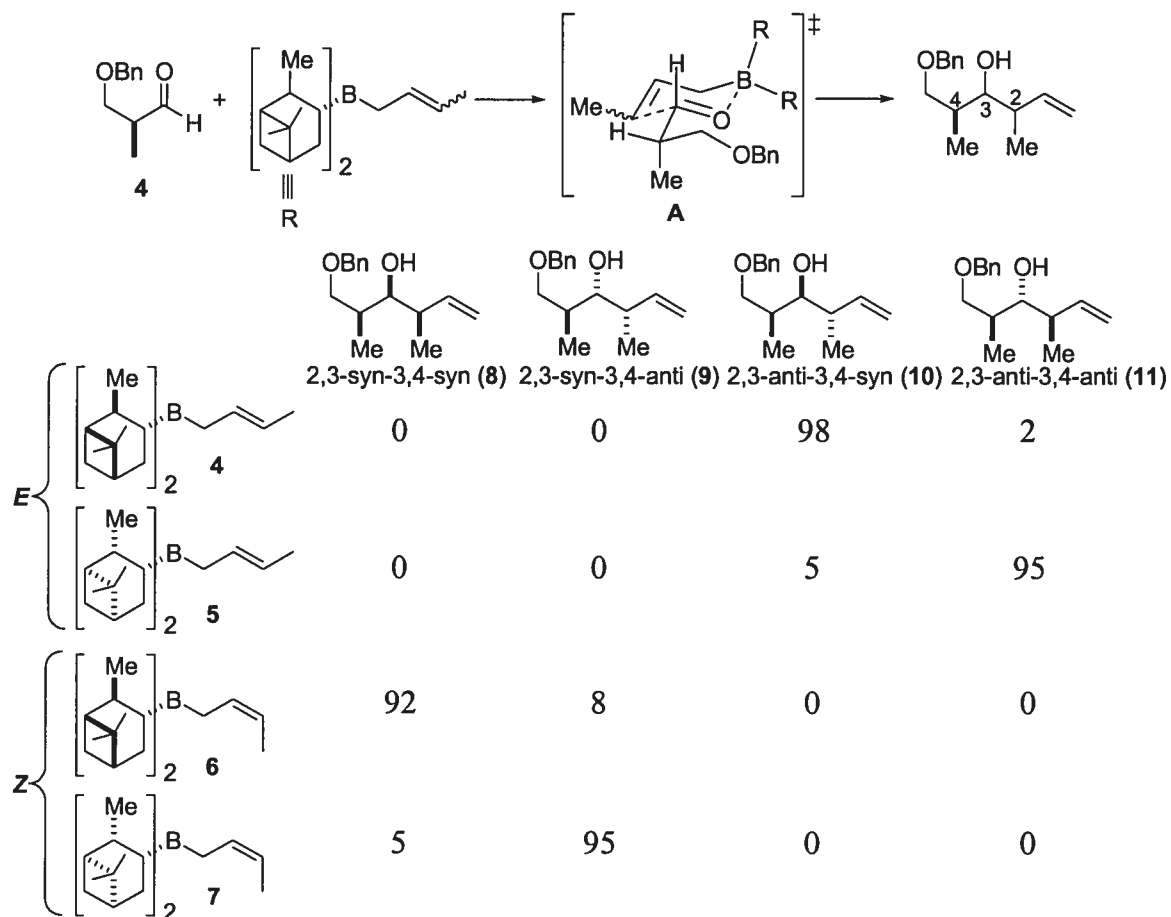




## 2.2. Réactions de crotylations

L'approche classique de crotylation pour la synthèse de propionate a été développée par H.C Brown, lauréat du prix Nobel en 1979.<sup>14</sup> Le schéma 3 résume les résultats obtenus lors de l'addition de  $\beta$ -crotyldiisopinocamphylborane chiral, dérivé de la (-) et (+)- $\alpha$ -pinène, sur l' $\alpha$ -méthyl- $\beta$ -alkoxy aldéhyde chiral **4** pour la synthèse sélective des propionates.<sup>14</sup>

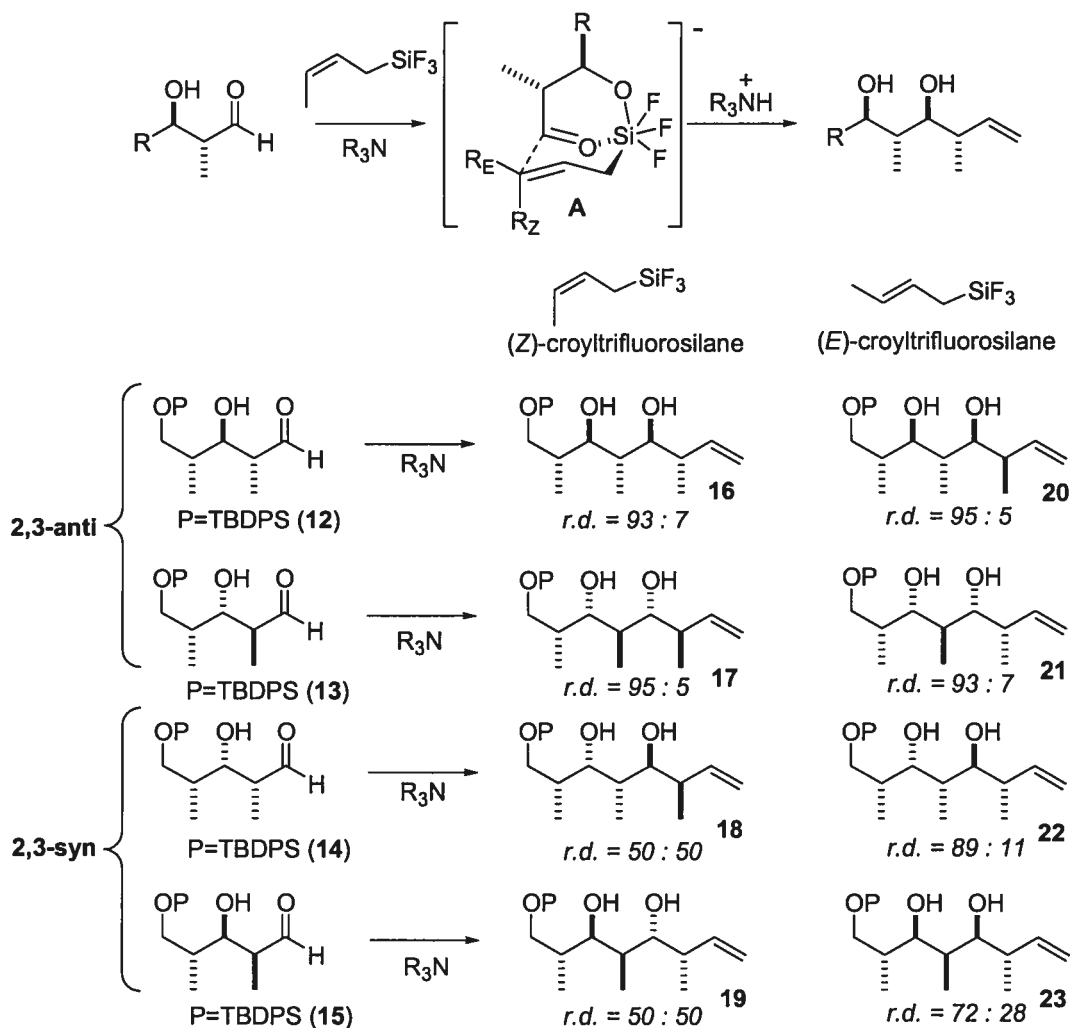
**Schéma 3: Résultats obtenus lors de crotylboration de Brown pour la synthèse des propionates stéréotriades**



Des états de transitions cyclique à six membres de type Zimmerman-Traxler impliquant la complexation du bore avec l'aldéhyde ont été suggérés pour rationaliser les sélectivités obtenues (schéma 3, état de transition A). La conformation et le positionnement dans l'espace de l'auxiliaire chiral attaché au crotylborane dicte la face d'attaque de l'aldéhyde tandis que la stéréochimie de l'alcène du nucléophile détermine la stéréochimie relative en C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>. Cette méthode est sélective mais elle nécessite l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'un auxiliaire chiral relativement difficile à synthétiser.

Plusieurs groupes, tel que Roush<sup>15</sup> (crotylboronate, crotyltrifluosilane) ou Panek<sup>16</sup> (crotylsilane), ont apporté des améliorations à cette méthodologie par une modification du nucléophile. Le schéma 4 démontre les résultats obtenus lors de l'itération de la séquence avec les (*Z*) ou (*E*)-crotyltrifluorosilanes de Roush sur les  $\alpha$ -méthyl- $\beta$ -alkoxyaldéhyde chiraux correspondants.<sup>15</sup> Les réactions de crotyltrifluorosilane sur les 2,3-*anti* aldéhydes **12** et **13** sont très sélectives pour la formation des polypropionates. L'état de transition à 6 membres en A est proposé par Roush pour expliquer les sélectivités avec ces substrats. Initialement, le nucléophile s'additionne sur l'atome de silicium, formant une espèce silicate pentacoordinée avant de réagir avec le carbonyle adoptant ainsi une géométrie octaédrique (silicium hexacoordiné). Par contre, les ratios et rendements pour les réactions avec les 2,3-*syn* aldéhydes **14** et **15** sont, quant à eux, très faibles. Ces réactions, sous un contrôle paire non-agencée, impliquent un état de transition différent de celui décrit en A. Roush propose que le facteur principal du comportement stéréodivergent entre les 2,3-*anti* et les 2,3-*syn* aldéhydes avec les crotyltrifluorosilanes provient des interactions non liantes et du degré de tension dans l'état de transition bicyclique A. Les sélectivités, avec les aldéhydes 2,3-*syn*, sont plutôt rationalisées par des états de transition de type Zimmerman-Traxler.

**Schéma 4: Addition des (Z) ou (E)-crotyltrifluorosilanes de Roush sur les  $\alpha$ -méthyl- $\beta$ -alkoxyaldéhyde chiraux correspondants.**

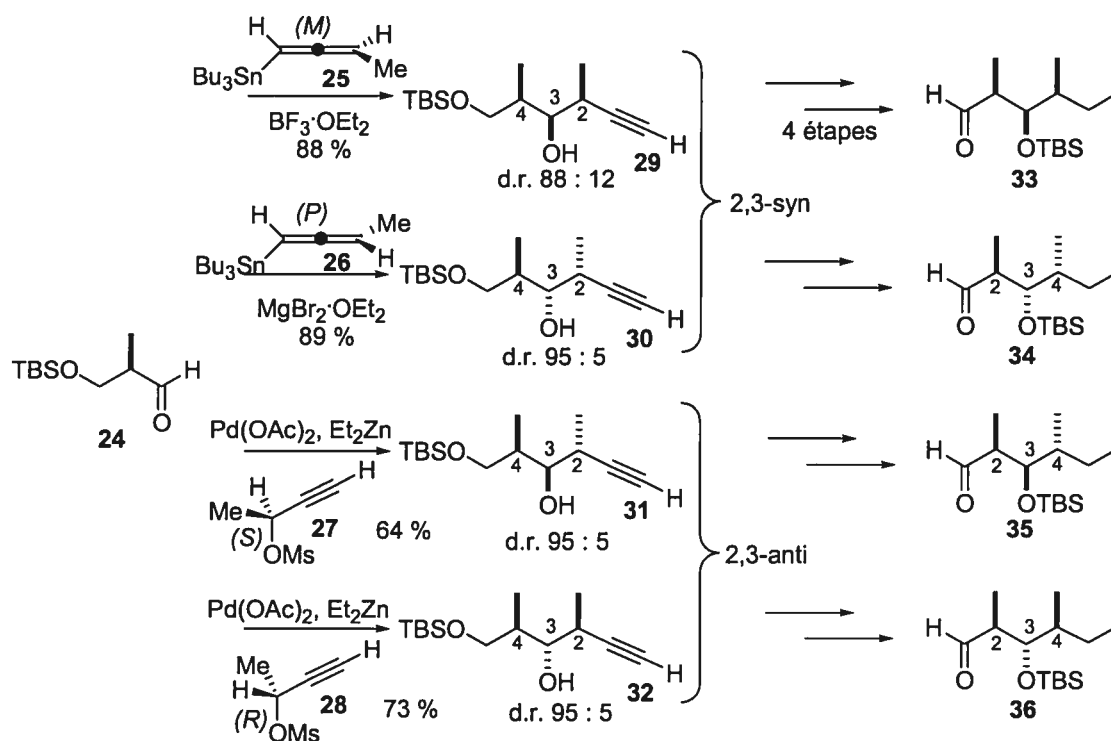


### 2.3. Condensations d'allènes de zinc et d'étain

Récemment, Marshall a démontré que l'addition d'allénylstannanes énantiomériquement enrichis sur des  $\alpha$ -méthyl- $\beta$ -alkoxy aldéhydes conduit à l'obtention très sélective de **29** et **30** selon le mode d'activation utilisé ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  ou  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ).<sup>17</sup> Les différents états de transition pour expliquer les sélectivités obtenues dans les deux premiers cas sont dits acycliques et s'expliquent par les modèles Felkin-Anh (produits *syn*) et Cram-Chélate (produits *anti*). Les motifs **31** et **32** ayant une relation 2,3-*anti* sont, quant à eux, obtenus par contrôle du réactif selon un état de transition cyclique à 6

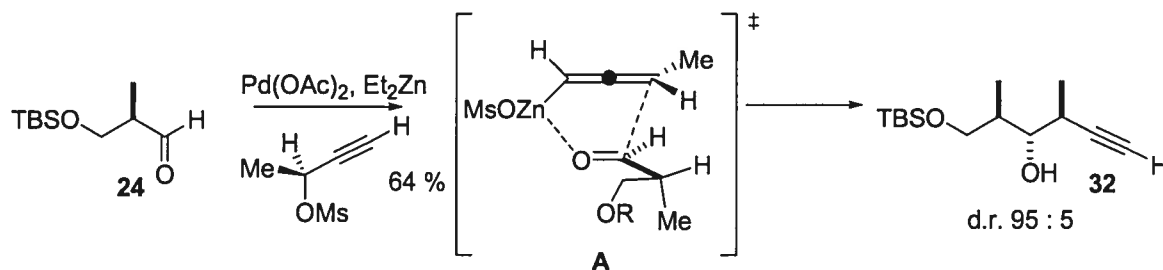
membres (voir schéma 6, intermédiaire A). Les sélectivités obtenues par cette méthodologie sont excellentes pour tous les motifs propionates stéréotriades.

**Schéma 5: Condensations d'allènes de zinc et d'étain sur  $\alpha$ -méthyl- $\beta$ -alkoxy aldéhyde pour la synthèse des propionates stéréotriades**



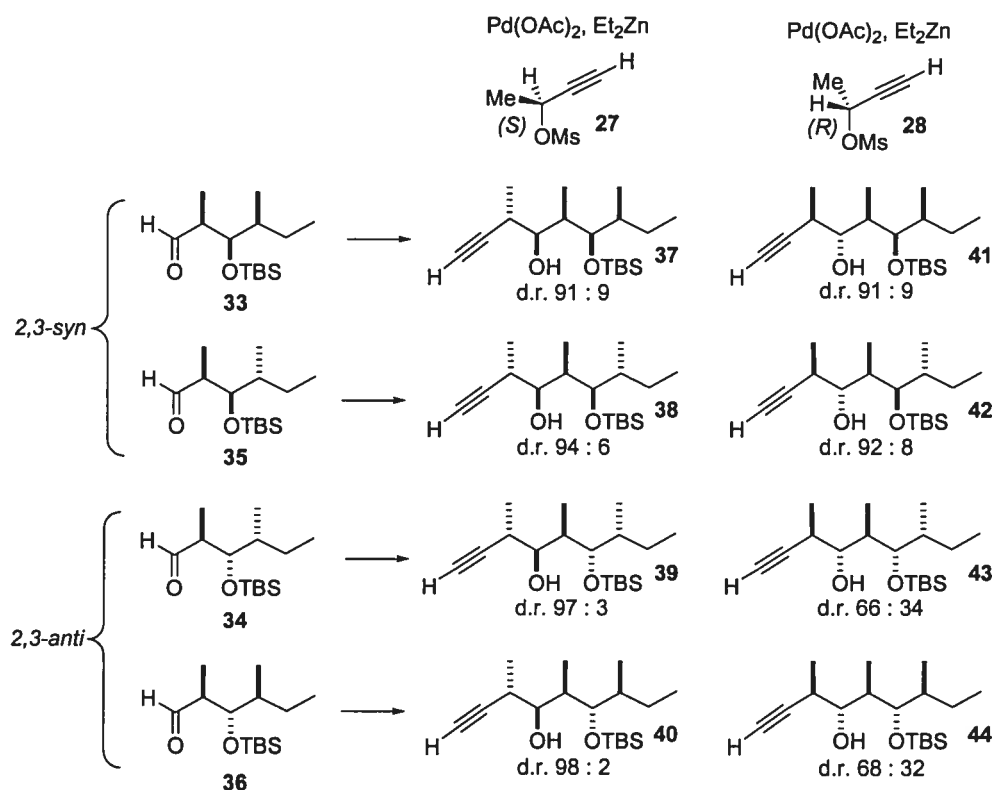
Pour la synthèse de polypropionates de type stéréopentade, la méthodologie de Marshall est basée sur une séquence itérative. L'alcool libre est protégé (TBSOTf, 2,6-lutidine), la fonction alcyne est réduite ( $\text{H}_2$ , Pt-C) et l'alcool primaire est déprotégé sélectivement (PPTS), puis est transformé en aldéhyde (conditions de Swern ou Dess-Martin). C'est lors de cette itération que les cas de paires non-agencées sont observés. À ce jour, cette méthodologie est efficace pour la synthèse de 8 des 16 motifs polypropionates de type stéréopentade. Le schéma 7 résume les différents résultats obtenus.

**Schéma 6: État de transition proposé par Marshall lors de l'addition de l'allénylzinc**



Les produits **37**, **38**, **41** et **42** dérivés des aldéhydes 2,3-*syn* sont obtenus avec un bon contrôle, provenant de cas paires partiellement agencées (*partially matched*). Avec les aldéhydes 2,3-*anti* **34** et **36**, la réaction avec les mésylates (*S*) (ou le (*P*)-allénylzinc) est très sélective avec la formation pratiquement exclusive des polypropionates de type stéréopentade **39** et **40** (*matched pair*). Par contre, la sélectivité médiocre pour les deux autres polypropionates **43** et **44** s'explique par une interaction défavorable (*mismatched pair*) lors de l'addition du (*M*)-allénylzinc sur les aldéhydes 2,3-*anti*.

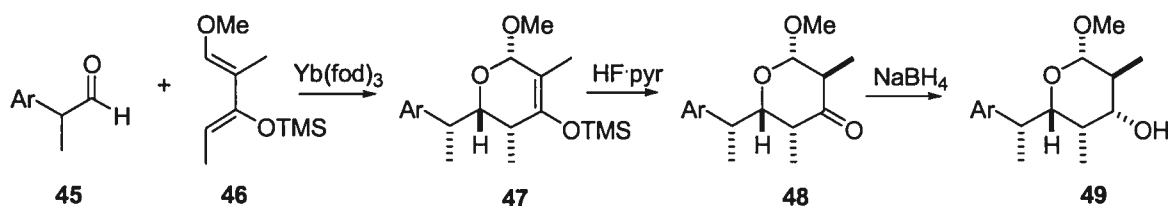
**Schéma 7: Condensations d'allènes de zinc sur α-méthyl-β-alkoxy aldéhyde pour la synthèse des propionates stéréopentades**



## 2.4. L'approche par hétéro-Diels-Alder

Une stratégie différente à partir de réactions d'hétéro Diels-Alder a aussi été exploitée pour la synthèse de polypropionates. Les cyclisations de Diels-Alder sont des réactions versatiles menant à des produits complexes avec plus de 4 stéréocentres. Danishefsky a reporté une des premières tentatives pour la fabrication de polypropionates via une méthodologie d'hétéro Diels-Alder.<sup>18</sup> Tel qu'illustré dans le schéma 8, il s'est attardé sur l'unité pyranne, un motif récurrent dans plusieurs molécules naturelles (monesin,<sup>14a,b</sup> zincophorin,<sup>14c</sup> etc.). L'approche proposée implique une hétéro Diels-Alder entre un aldéhyde **45** et un diène tétrasubstitué **46** pour donner le tetrahydropyranne **47**. Après quelques opérations, ce dernier est transformé pour obtenir le synthon **49** de la monesin, un pyranne avec un motif polypropionate.

**Schéma 8: Approche par hétéro-Diels-alder de Danishefsky pour l'élaboration des polypropionates**

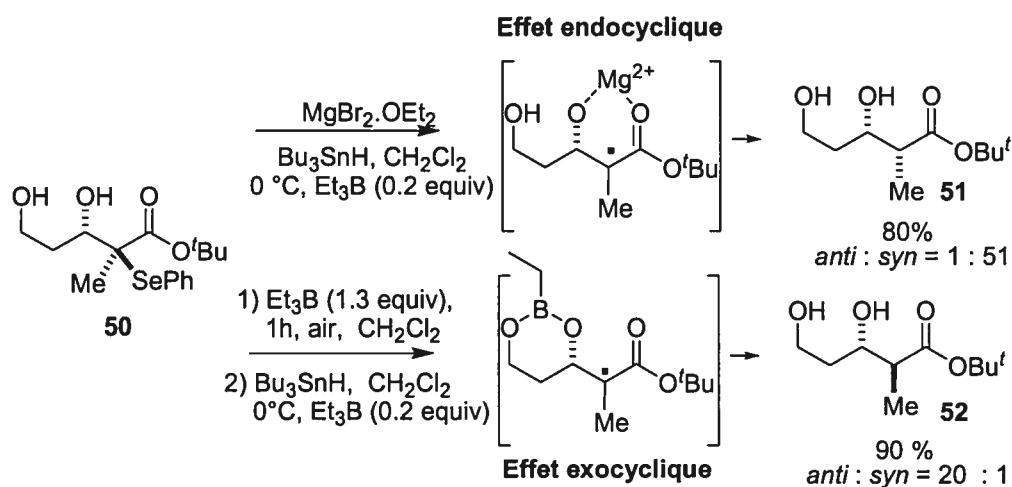


À ce jour, la stratégie « Diels-Alder » n'est pas aussi efficace que les méthodologies décrites précédemment. D'autres groupes, tel que Plummet<sup>19</sup> et Vogel<sup>20</sup>, ont apporté des variantes intéressantes à cette méthodologie d'hétéro-Diels-Alder afin de synthétiser efficacement certains motifs polypropionates.

### 3. Approche itérative proposée impliquant une réaction d'aldolisation de Mukaiyama et une réduction radicalaire

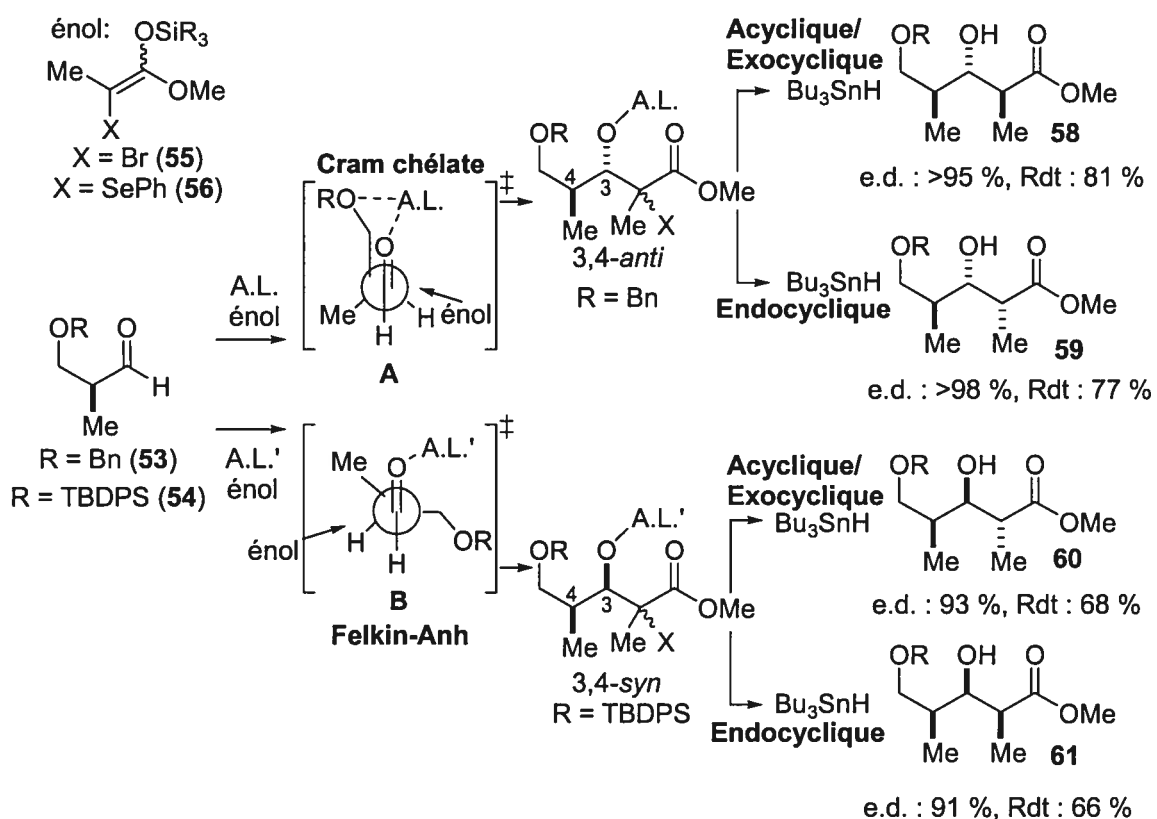
Depuis plusieurs années, notre groupe travaille sur l'élaboration de réactions stéréosélectives impliquant des intermédiaires radicalaires à partir de substrats acycliques. Avant les années 1990, ce type de transformation à partir de radicaux libres aurait été impossible à réaliser<sup>21</sup> mais nos recherches, combinées à celles de groupe comme Porter,<sup>22</sup> Giese<sup>23</sup> et Curran<sup>24</sup> ont permis d'apporter diverses voies de synthèse stéréosélective prometteuses en utilisant ces espèces réactives. Nous avons découvert qu'un radical adjacent à un ester et à un hétéroatome pouvait subir une réduction par transfert d'hydrogène de façon hautement stéréosélective.<sup>25</sup> Récemment, nous avons découvert l'importance des acides de Lewis lors de la réduction  $\alpha$ -phénylsélénure- $\beta,\delta$ -bis-hydroxyester **50** (voir schéma 9).<sup>26</sup> Un acide de Lewis ayant comme métal l'aluminium ou le magnésium mène au produit 2,3-*syn* **51** sous un contrôle dit « endocyclique » tandis qu'un acide de Lewis dérivé du bore mène au produit **52** ayant à une relation 2,3-*anti* sous un contrôle soit acyclique ou « exocyclique ». Ces notions seront discutées en détail dans le chapitre 2.

**Schéma 9: L'importance d'acide de Lewis lors de la réduction  $\alpha$ -phénylsélénure- $\beta,\delta$ -bis-hydroxyester**



Notre stratégie, ayant comme objectif la synthèse des motifs polypropionate de type stéréopentade, est basée sur une réaction de Mukaiyama couplée à une réduction d'un intermédiaire radicalaire, tel qu'illustré au schéma 10. La première réaction pour la synthèse des précurseurs radicalaires implique que les acides de Lewis seraient à nouveau l'élément-clé dans le déroulement stéréosélectif de la réaction.<sup>8</sup> Les aldolisations de Mukaiyama, discutées en détail dans le chapitre 1, se sont avérées très efficaces pour construire ces précurseurs radicalaires.

**Schéma 10: Synthèse des 4 motifs propionates stéréotriades par une approche en tandem d'aldolisation de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire**



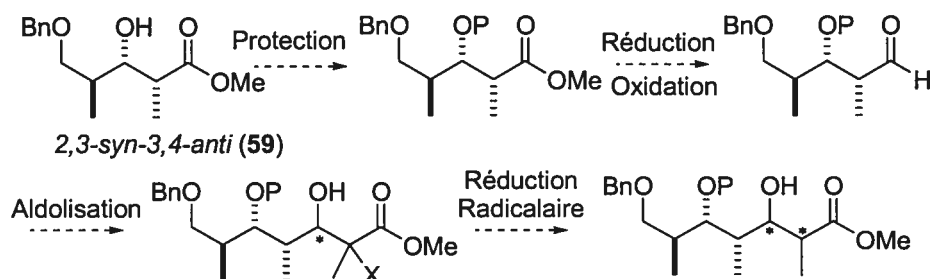
En additionnant un énoate hautement encombré avec un lien pouvant être brisé homolytiquement comme **55** ou **56** sur l' $\alpha$ -méthyl- $\beta$ -hydroxyaldéhyde chiral correspondant, il a été possible de former les différents diastéréoisomères.<sup>8b</sup> Les états de transition **A** et **B** expliquent les sélectivités obtenues (schéma 10). La monoactivation par



le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  mène à la relation 3,4-*syn* tandis que le contrôle dit Cram-chélate par les acides de Lewis bidentate mène à la formation du produit 3,4-*anti*. Il est important de mentionner l'importance du groupement protecteur sur l'alcool en position  $\beta$  du produit de départ. Nous avons démontré que lors de l'utilisation d'un groupement protecteur silylé encombré (TBDPS), le ratio favorisant la formation du produit Felkin-Anh avec le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  était considérablement augmenté.<sup>8b</sup> Le schéma 10 illustre des études plus récentes dans lesquelles la réaction de Mukaiyama et la réduction radicalaire peuvent être effectuées dans un processus en tandem un seul pot et que les résultats obtenus sont excellents, rendant cette méthodologie plus attrayante.

Le point le plus important dans notre méthodologie est que la stéréochimie des nouveaux centres chiraux est complètement contrôlée par le substrat. Des deux centres stéréogènes contigus formés lors de l'aldolisation de Mukaiyama, la stéréochimie en C-2 est sans importance car ce dernier sera réduit de façon radicalaire, donc, via un intermédiaire planaire. Ce qui implique évidemment que la stéréochimie de l'énolate n'influence pas la sélectivité. Ceci comporte un grand avantage comparativement aux autres méthodologies décrites précédemment. Notre énolate, ne nécessitant aucun contrôle, est très simple à synthétiser et peut être préparé sur de grandes quantités. De plus, comme les situations de paire non-agencée ne sont pas à considérer dans notre stratégie, la synthèse stéréosélective des 16 motifs polypropionates de type stéréopentade semble être possible selon une approche unidirectionnelle.

**Schéma 11: Approche itérative à partir du motif 2,3-*syn*-3,4-*anti***



Donc, par une protection de l'alcool secondaire et une réduction de la fonction ester en aldéhyde à partir de **59**, nous voulions tester le potentiel itératif de notre méthodologie (voir schéma 11). Il sera question dans ce mémoire des résultats obtenus avec l'aldéhyde dérivé du motif propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti* **59** lors de l'application de la séquence itérative.

## Chapitre 1

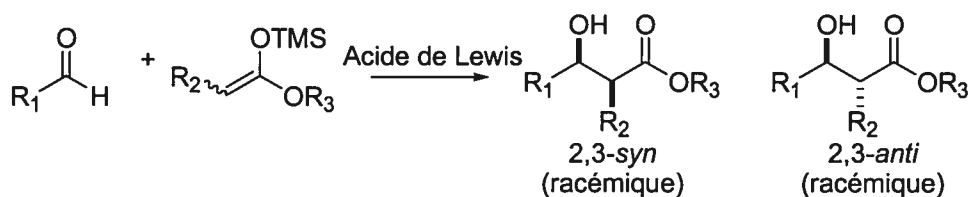
### Réaction de Mukaiyama

#### 1. Revue de la littérature

##### 1.1. Historique

En synthèse organique, la réaction d'aldolisation est une réaction stéréosélective importante pour la construction de lien carbone-carbone et a été le sujet de plusieurs études portant à améliorer les diastéréosélectivités et les énantiosélectivités.<sup>27</sup> Ces dernières ont permis de développer plusieurs variantes à cette importante réaction. On distingue principalement deux grandes classes quant à l'induction asymétrique de cette réaction; soit l'utilisation d'énolates ou d'électrophiles chiraux<sup>28</sup> et l'utilisation d'acides de Lewis chiraux.<sup>29</sup> La première approche est plus générale et mène à des stéréosélectivités plus intéressantes due à la nature très organisée des structures intermédiaires de transition.

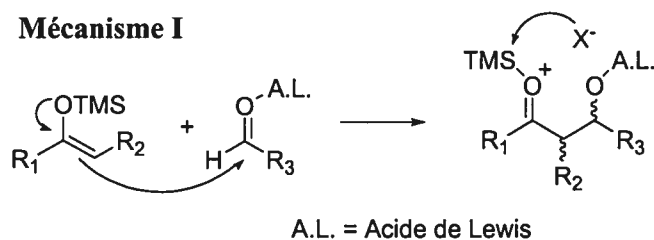
**Schéma 12: Réaction d'aldolisation de Mukaiyama**



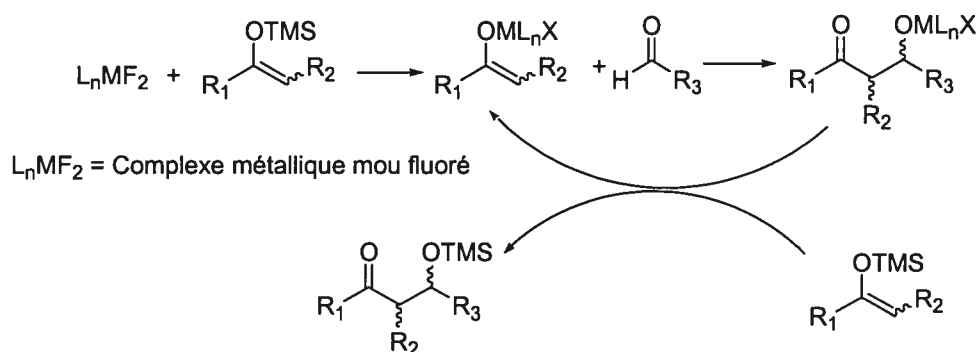
Une des réactions d'aldolisation les plus importantes est la réaction d'addition d'un éther d'énol silylé sur un aldéhyde en présence d'un acide de Lewis (schéma 11). Cette réaction est mieux connue comme étant l'aldolisation de Mukaiyama. Ce dernier a découvert cette approche pour la formation d'hydroxyesters au début des années 1970.<sup>30</sup> Dans les années qui suivirent, plusieurs investigations ont été amorcées.<sup>31</sup> Tout de fois, le mécanisme réactionnel de cette réaction n'est pas complètement élucidé.<sup>32</sup>

**Schéma 13: Mécanismes possibles pour la condensation aldolique de Mukaiyama.**

**Mécanisme I**



**Mécanisme II**



Le mécanisme I, illustré dans le schéma 13, est le plus souvent suggéré et certains aspects de ce dernier ont été prouvés. Premièrement, la formation d'un énolate d'acide de Lewis n'est pas impliquée. Ce point a été prouvé en effectuant une étude de spectroscopie RMN du  $^{29}\text{Si}$ .<sup>33</sup> Deuxièmement, il est a été prouvé par RMN, que l'acide de Lewis active le groupement carbonyle avant l'addition du nucléophile. Finalement, il est proposé que le lien Si-O est brisé par l'attaque nucléophile d'une espèce anionique sur le silicium.<sup>34</sup> Récemment, le développement de réactions d'aldolisations énantiosélectives et catalytiques a permis de suggérer un mécanisme différent lors de l'utilisation de complexes de métaux mous fluorés. Le mécanisme II basée sur une trans-métallation, suggéré par Carreira, ne sera pas discuté dans cet ouvrage.<sup>35</sup>

Dans une étude exhaustive des réactions d'aldolisation de Mukaiyama, Heathcock a rationalisé la stéréochimie des produits obtenus par des états de transition ouverts (voir schéma 14).<sup>9,36</sup> Les degrés conformationnels de liberté associés à un aldéhyde avec un énolate dans les états de transition ouverts compliquent l'analyse des intermédiaires impliqués dans ces réactions. La différence d'énergie libre entre les arrangements

synclinaux et anticlinaux peut être difficilement discernable lorsqu'on se base sur les interactions stériques. De plus, il est nécessaire de considérer les effets stéréoelectroniques impliqués (effet du dipôle ou effets inductifs). Donc, dû à la grande diversité de conditions réactionnelles apportées dans la littérature, il s'avère impossible de rationaliser le tout en un simple et unique mécanisme.<sup>37</sup> Une brève analyse des intermédiaires des réactions décrites dans le tableau ci-dessous s'avère intéressante.<sup>38</sup>

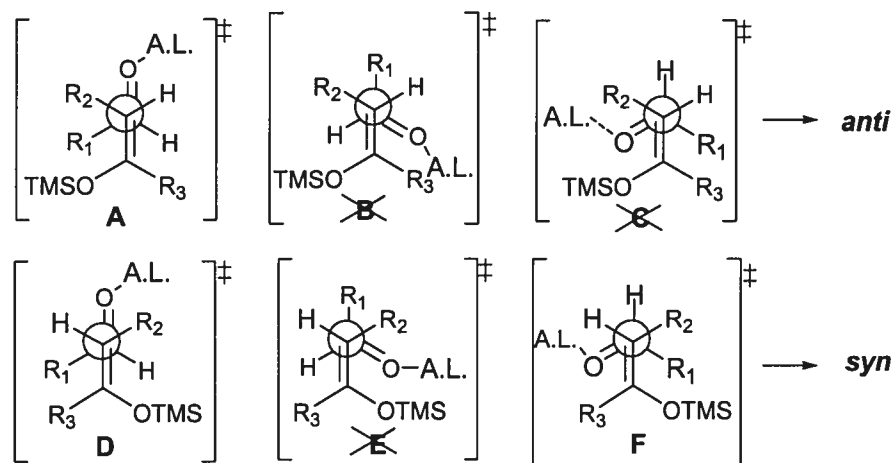
**Tableau 1: Exemples de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama avec des acétals cétones silylés et des aldéhydes achiraux activés par différents acides de Lewis.**

| Entrée | R <sub>1</sub>                           | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>    | Z/E-(OSi)          | Acide de Lewis                    | Anti / Syn           |
|--------|--|-----------------|-------------------|--------------------|-----------------------------------|----------------------|
|        |  |                 |                   | Ratio de l'énolate |                                   |                      |
| 1      | Ph                                       | Me              | OEt               | 25/75              | TiCl <sub>4</sub>                 | 91/9 <sup>38d</sup>  |
| 2      | Ph                                       | Me              | <sup>t</sup> Bu   | 100/0              | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> | >95/5 <sup>38e</sup> |
| 3      | Ph                                       | Me              | S <sup>t</sup> Bu | 5/95               | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> | 96/4 <sup>38c</sup>  |
| 4      | <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | Me              | S <sup>t</sup> Bu | 90/10              | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> | 92/8 <sup>38e</sup>  |
| 5      | Ph                                       | <sup>t</sup> Bu | OEt               | 76/24              | TiCl <sub>4</sub>                 | 8/92 <sup>38a</sup>  |
| 6      | Ph                                       | <sup>t</sup> Bu | OEt               | 5/95               | TiCl <sub>4</sub>                 | 8/92 <sup>38f</sup>  |
| 7      | BnO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -    | Me              | Ph                | 100/0              | TiCl <sub>4</sub>                 | 10/90 <sup>38b</sup> |
| 8      | BnO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -    | Me              | Ph                | 0/100              | TiCl <sub>4</sub>                 | 10/90 <sup>38a</sup> |

Ces réactions impliquent la réaction entre un aldéhyde et un énolate achiral pour mener à une paire de diastéréoisomères racémiques. Divers états de transition peuvent être suggérés tel qu'illustré dans le schéma 14. Certains peuvent être toute fois éliminés présentant des interactions stériques ou électroniques défavorables. L'état de transition B est très défavorisé dû aux des interaction stérique entre R<sub>3</sub> et l'acide de Lewis. De plus,

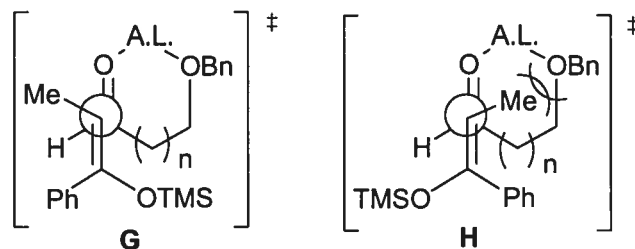
**C** et **E** sont également défavorisés dû à la présence d'interactions dipôle-dipôle défavorables. Le tableau I démontre que lorsque  $R_3$  est plus volumineux que  $R_2$ , de bonnes sélectivités *anti* sont obtenues (entrées 1-4). Ces résultats sont rationalisés par les états de transitions **D** (interactions défavorables entre  $R_1$  et  $R_3$ ) et **F** (interactions défavorables entre  $R_3$  et l'oxygène) qui devraient être plus haut en énergie que **A**. Dans les cas où  $R_3$  est moins volumineux que  $R_2$ , l'état de transition **D** semble être favorisé par rapport à **A** et **F** (interactions gauches défavorables entre  $R_1$  et  $R_2$ ), ce qui explique la formation majoritaire du produit *syn* (Tableau 1, entrées 5-6). Dans tous les cas illustrés ci-dessous, il est important de noter que l'acide de Lewis occupe un site de coordination sur l'oxygène du carbonyle qui est *cis* par rapport à l'atome d'hydrogène de l'aldéhyde.

**Schéma 14: États de transition proposés lors de l'addition d'un énolate silylé sur un aldéhyde achiral activé par un acide de Lewis**



Les entrées 7 et 8 du tableau 1 démontrent aussi des résultats intéressants. Lorsque l'aldéhyde possède un autre site basique capable (-OBn) de se coordonner à un acide de Lewis bidentate, une sélectivité *syn* est observée. Cette inversion de diastéréosélectivité s'explique par la formation d'un complexe où la minimisation des interactions stériques entre le méthyle de l'énolate et le cycle formé favorise l'état de transition **G** par rapport à **H**, indépendamment de la stéréochimie de l'énolate (Figure 2).

**Figure 2:** États de transition pour la réaction de Mukaiyama sous le contrôle de la chélation.



## 1.2. Addition d'éthers d'énol silylés chiraux dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama

L'utilisation d'éthers d'énol silylé chiraux dans des additions d'aldolisation diastéréosélectives a été étudiée.<sup>9</sup> Le tableau 2 montre quelques exemples de réactions entre divers aldéhydes et des éthers d'énol silylés chiraux effectuées par le groupe de Gennari.<sup>39</sup>

**Tableau 2:** Ratio diastéréomérique de réactions d'aldolisation avec des éthers d'énols chiraux dérivés de la N-Méthyléphédrine

$$\text{RCHO} \xrightarrow{\text{TiCl}_4} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OTMS})-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^* + \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OTMS})-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^* + 2 \text{ syn}$$

**C** **D**

| Entrée | R                                | Réactif  | Ratio<br><i>anti/syn</i> | Ratio<br><b>D / E</b> | Rende-<br>ment |
|--------|----------------------------------|----------|--------------------------|-----------------------|----------------|
| 1      | Ph                               | <b>A</b> | 85/15                    | 97/3                  | 80             |
| 2      | Ph                               | <b>B</b> | 80/20                    | 95/5                  | 65             |
| 3      | (E)-MeCH=CH                      | <b>A</b> | 80/20                    | 95/5                  | 78             |
| 4      | n-Pr                             | <b>A</b> | 80/20                    | 95/5                  | 88             |
| 5      | n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | <b>A</b> | 75/25                    | 96/4                  | 60             |

**A** (R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = H)  
**B** (R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me)

Les sélectivités démontrent que les additions s'effectuent sur le carbonyle avec une face d'attaque préférentielle. De plus, les adduits **C** et **D** ont été réduits (avec  $\text{LiAlH}_4$ ) en diols, ou saponifiés ( $\text{LiOH}$ ) en acides carboxyliques sans aucune épimérisation détectable. Finalement, Gennari souligne qu'avec les réactifs dérivés de la N-méthyléphédrine (**A** et **B**) que le produit *anti* majeur (**C**) possède la même configuration absolue (*S*) en C-2 que le stéréoisomère *syn* (non-illustré). Ceci démontre donc que la sélective  $\pi$ -faciale de l'aldéhyde est modérée mais que la sélectivité  $\pi$ -faciale de l'éther d'énol est très élevée.

### 1.3. Utilisation d'acides de Lewis chiraux dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama

Le développement de réactions de Mukaiyama avec des acides de Lewis chiraux est continuellement en pleine expansion.<sup>36</sup> Le grand avantage de cette méthodologie est qu'il est possible d'utiliser l'acide de Lewis chiral en quantité catalytique. Beaucoup de métaux, tel les acides de Lewis dérivés d'étain<sup>40</sup>, de bore<sup>41</sup>, de cuivre<sup>42</sup> ou d'argent<sup>43</sup>, ont été utilisés pour développer des versions catalytiques. Par exemple, des résultats intéressants avec le titane, obtenus par Mikami, sont illustrés dans le tableau 3.<sup>44</sup>

**Tableau 3: Ratio diastéréomérique de réactions d'aldolisation avec des acides de Lewis de titane chiraux.**

| Entrée | R <sub>1</sub>      | R <sub>2</sub> | E / Z   | Syn / anti | % ee | Rendement |
|--------|---------------------|----------------|---------|------------|------|-----------|
| 1      | BnOCH <sub>2</sub>  | Et             | 77 / 23 | 72 : 28    | 90   | 85        |
| 2      | BnOCH <sub>2</sub>  | Et             | 5 / 95  | 48 : 52    | 86   | 80        |
| 3      | nBuO <sub>2</sub> C | Et             | 77 / 23 | 92 : 8     | 98   | 64        |
| 4      | nBuO <sub>2</sub> C | t-Bu           | 7 / 93  | 8 : 92     | 90   | 81        |



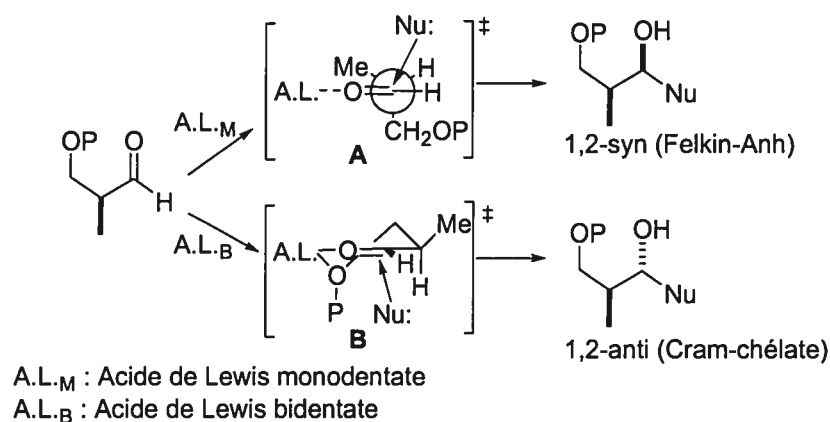
## 1.4. Utilisation d'électrophiles chiraux dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama

Depuis plusieurs décennies, la formulation de nombreux modèles pour prédire l'issue stéréochimique des réactions impliquant un électrophile chiral a été une préoccupation importante. Plusieurs éléments impliqués dans le contrôle de réactions nucléophiliques pour dicter la sélectivité  $\pi$ -faciale du carbonyle dans des substrats acycliques ont été énumérés. Plusieurs modèles de l'état de transition impliqué pour prédire l'issue d'addition sur le carbonyle ont été postulés depuis le modèle de Cram en 1952.<sup>45</sup> Présentement, le modèle de Felkin-Anh, impliquant des facteurs stériques, stéroélectroniques et de tension du substituant  $\alpha$  au carbonyle, est le plus généralement évoqué pour expliquer les sélectivités.<sup>46</sup> Le groupe d'Evans a élucidé des aspects intéressants reliés à l'influence de substituants positionnés en  $\alpha$ ,  $\beta$  ou disubstitué ( $\alpha$  et  $\beta$ ) du carbonyle lors de réactions d'aldolisation de Mukaiyama. Il sera question de discuter brièvement des inductions asymétriques-1,2, -1,3 ou combinés (*merged*).<sup>47</sup>

### 1.4.1. Induction asymétrique-1,2

Les modèles Felkin-Anh et Cram-chélate sont illustrés dans le schéma 15 pour l' $\alpha$ -méthyl- $\beta$ -hydroxylaldéhyde. Le produit majoritaire de l'induction asymétrique-1,2 lors de réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur un  $\alpha$ -méthylaldéhyde chiral est généralement prédit selon les règles établies par le modèle Felkin-Anh.<sup>46</sup> Lors de la monoactivation par un acide de Lewis comme le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , ce modèle d'état de transition se base sur la minimisation des interactions de type non liante entre le nucléophile et le substituant en  $\alpha$  du carbonyle. L'état de transition A du schéma 15 illustre l'arrangement préférentiel minimisant la tension entre le nucléophile et l'électrophile. Le produit ayant une relation OH-Me *syn* est obtenu dans ce cas-ci.

**Schéma 15: États de transition suggérés lors d'induction asymétrique-1,2 dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama**



Les calculs *Ab initio* effectués par Houk supportent les hypothèses de Felkin et indiquent que lorsque le centre stéréogène en  $\alpha$  change de grosseur (mais pas de caractère électronique), les facteurs stériques favorisent l'attaque du nucléophile sur l'intermédiaire A.<sup>48</sup> Le plus gros substituent ( $R_L$ ) est aligné *anti* au lien en formation et le méthyle est placé du même côté que le carbonyle. Cet état de transition minimise les interactions stériques entre le nucléophile et l'aldéhyde. De plus,  $R_L$  peut être substitué par un groupement électroattracteur. Dans ce cas-ci, l'orbital  $\sigma^*_{RL-C}$  est aligné parallèlement avec les orbitales  $\pi$  et  $\pi^*$  du groupement carbonyle pouvant ainsi délocaliser la densité électronique par hyperconjugaison.<sup>49</sup> Finalement, il a été prouvé que l'attaque nucléophile se fait dans la trajectoire de Dunitz-Burgi, soit à environ  $103^\circ$  par rapport au carbonyle.<sup>50</sup>

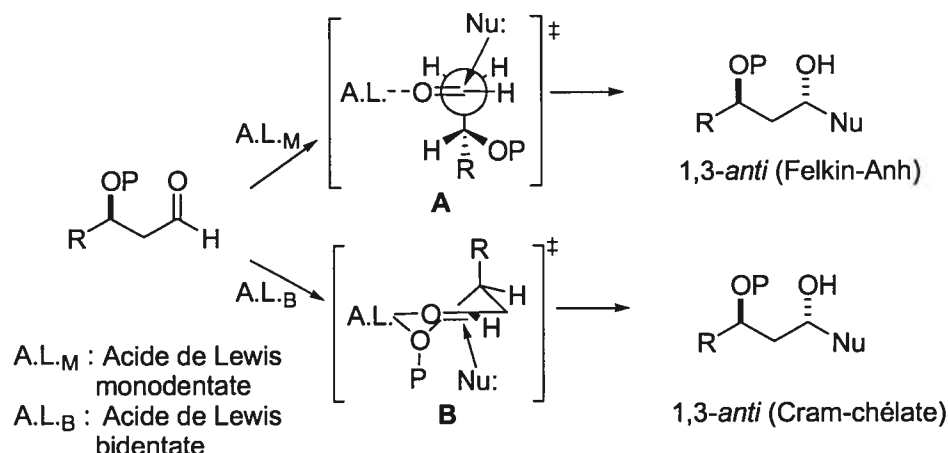
Il est bien connu que l'utilisation d'un métal ayant plus d'un site de coordination offre une structure rigidifiée en complexant l'hétéroatome et l'oxygène du carbonyle. Des observations par spectroscopie RMN de l'acide de Lewis et du substrat suppose que la conformation favorisée du chélate positionne le substituant en  $\alpha$  dans une position pseudoéquatoriale dans un conformère chaise (état de transition B, schéma 16).<sup>52</sup> L'addition s'effectue sur la face *anti*-Felkin, à l'opposé du groupement alkyle en position  $\alpha$ , donnant ainsi l'adduit ayant une relation OH-Me *anti*.<sup>51</sup>

Lors de l'utilisation d'un acide de Lewis bidentate ( $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{MgBr}_2$ , etc...), un contrôle sous mode chélation est très efficace lors de l'addition de nucléophile sur des  $\alpha$ -méthyl- $\beta$ -hydroxylaldéhydes ayant un groupement protecteur de type benzyle. Cette organisation sous forme chélate peut être bloquée lors de l'utilisation de groupements protecteurs silylés encombrés (par exemple,  $\text{P} = \text{tert-butyltriméthylsilyl}$ ). En effet, les résultats obtenus lors de ces réactions démontrent l'obtention sélective du produit Felkin, c'est-à-dire 1,2-*syn*.<sup>47</sup> Keck a démontré, par des études spectroscopiques RMN, que la chélation de la fonction éther dans les substrats TBS-hydroxyles protégés avec  $\text{SnCl}_4$  et  $\text{MgBr}_2$  n'est pas présente.<sup>52</sup>

#### 1.4.2. Induction asymétrique-1,3

Le modèle d'induction asymétrique-1,3 avec les acides de Lewis monodentate a été révisé par Evans et est dérivé des hypothèses suggérées par Felkin-Anh pour son modèle d'induction asymétrique-1,2.<sup>47</sup> Premièrement, dans l'état de transition A du schéma 16, les interactions stériques sont minimisées dans la conformation de l'aldéhyde où le substituant en position  $\alpha$  est orienté *anti* au lien  $\text{C}\alpha\text{--C=O}$ . Deuxièmement, il a suggéré que la minimisation du dipôle et des effets stériques favorise l'addition du nucléophile tel que suggéré en A. Ce conformère semble aussi être stabilisé par une interaction électrostatique favorable entre l'hétéroatome en position  $\beta$  et le carbone polarisé du carbonyle. À partir de ces spéculations, la sélectivité faciale est gouvernée par la minimisation des effets stériques et électroniques. L'état de transition proposé qui respecte ces conditions est illustré dans le schéma 16 et rationalise la sélectivité 1,3-*anti* obtenue.

**Schéma 16: États de transition suggérés lors d'induction asymétrique-1,3 dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama**



Tel qu'illustré dans le schéma 16, l'état de transition **B** est suggéré pour expliquer la formation préférentielle du diastéréoisomère 1,3-*anti* lors de l'utilisation d'acide de Lewis bidentate. Il implique l'attaque nucléophile sur la face la moins encombrée d'un intermédiaire conformationnellement rigidifié. Dans ce type de système, le métal chélatant doit posséder au minimum deux sites de coordinations ouverts afin de complexer simultanément les sites basiques et l'oxygène du carbonyle.<sup>34</sup> Des expériences spectroscopiques RMN ont déterminé l'importance du groupement protecteur, ce dernier doit permettre une complexation efficace de l'hétéroatome impliqué.<sup>52</sup>

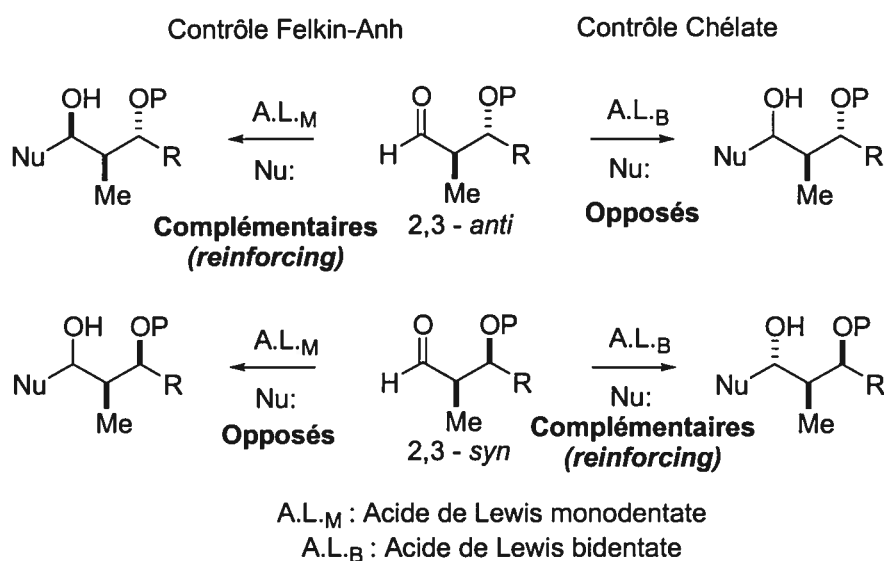
Il est évident que l'induction asymétrique 1,2 ou 1,3 joue un rôle important sur l'issue stéréochimique des réactions d'aldolisation de Mukaiyama. Il sera important de discuter de la contribution de chacun dans des systèmes plus complexes où les substrats possèdent des centres stéréogènes en position  $\alpha$  et  $\beta$ . Ce phénomène se nomme induction asymétrique 1,2- et 1,3 combinée (*merged*).<sup>47</sup>

#### 1.4.3. Induction asymétrique-1,2 et -1,3 combinée

En analysant les observations décrites précédemment, le schéma 17 résume bien les effets des différentes relations 2,3-*anti* ou *syn* et du mode d'activation (monodentate ou bidentate). Pour les aldéhydes ayant un centre stéréogène en  $\alpha$ , la relation 1,2-*syn* (OH

vs Me) est favorisée dans les conditions de monoactivation tandis que la relation 1,2-*anti* (OH vs Me) est favorisée dans les conditions de chélation. Dans le cas du centre stéréogène en  $\beta$ , l'addition nucléophile favorise, dans les deux modes d'activation, la formation du produit 1,3-*anti* (OH vs OR).

**Schéma 17: Impact de la configuration relative de l'aldéhyde selon le mode d'activation dans les cas d'induction asymétrique incorporée lors d'aldolisation de Mukaiyama.**



Dans le cas de l'aldéhyde 2,3-*anti*, dans un contrôle Felkin, les deux centres stéréogènes poussent l'issue stéréochimique dans la même direction. On dit de ces derniers qu'ils sont complémentaires (*reinforcing*). Par contre, dans un contrôle chélate, les deux centres stéréogènes s'opposent car l'induction-1,3, avec un acide de Lewis bidentate, favorise le produit 1,2-*syn* tandis l'induction-1,2 favorise l'adduit 1,2-*anti*. On dit que les deux centres stéréogènes ont des effets opposés. Donc, les mêmes interprétations décrites ci-haut peuvent être faites pour le substrat ayant les deux centres stéréogènes *syn* un par rapport à l'autre. Tout de même, il est important de spécifier que les termes complémentaires et opposés se distinguent des termes paire agencée et non-agencée tel que discutés auparavant. Complémentaires et opposés réfèrent à la relation intramoléculaire entre les éléments de stérocontrôle dans un même substrat tandis que

les termes des termes paire agencée et non-agencée sont utilisés pour définir la relation intermoléculaire dans une réaction impliquant deux molécules chirales.

**Tableau 4: Exemples de résultats obtenus dans des aldolisations de Mukaiyama à partir d'aldéhydes ayant une relation 2,3-*syn* ou 2,3-*anti*.**

| Entrée | R   | Acide de Lewis                    | Ratio <i>syn</i> : <i>anti</i> |
|--------|-----|-----------------------------------|--------------------------------|
| 1      | Me  | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> | 17 : 83                        |
| 2      | iPr | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> | 56 : 44                        |
| 3      | tBu | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> | 96 : 04                        |
| 4      | tBu | Me <sub>2</sub> AlCl (2.5 équiv.) | 01 : 99                        |

---

|   |     |                                   |         |
|---|-----|-----------------------------------|---------|
| 6 | tBu | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> | 99 : 01 |
| 7 | tBu | Me <sub>2</sub> AlCl (2.5 équiv.) | 48 : 52 |

Evans a observé que la grosseur du nucléophile avait une grande importance dans le déroulement stéréosélectif de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama.<sup>47</sup> En effet, en augmentant la grosseur de R de l'éther d'énol silylé dans les réactions de monoactivation du carbonyle, il a observé que l'induction asymétrique-1,2 prédominait sur l'induction asymétrique-1,3 (tableau 4, entrée 1, 2 et 3). Ce phénomène a été également observé avec les éthers d'énols silylés très encombrés développés dans notre laboratoire (voir section 1.5).<sup>53</sup> L'entrée 4 (substrat **60** ayant la relation 2,3-*syn*, contrôle chélate) et l'entrée 6 (substrat ayant la relation 2,3-*anti*, contrôle Felkin-Anh) démontrent que les deux centres chiraux sont complémentaires ayant comme conséquence des ratio de 99 :

01. Par contre, l'entrée 7 démontre que les deux centres stéréogènes sont opposés. La synthèse sélective de l'adduit *anti* via le mode chélate est donc très difficile.

### 1.5. Réaction d'aldolisation de Mukaiyama à partir l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*anti*.

Des résultats préliminaires obtenus avec le substrat dérivé de l'ester 2,3-*anti*-3,4-*anti* **64** par rapport à l'approche itérative proposée étaient encourageants. Notre groupe a observé que la réaction d'aldolisation de Mukaiyama avec l'énolate **55** (*E/Z* = 4:1) était très efficace dans le contrôle Felkin-Anh pour obtenir l'adduit **65** (Tableau 5, entrée 1). Les deux centres stéréogènes étant complémentaires, ce résultat était prévisible. Par contre, un des défis importants était l'obtention d'une sélectivité *anti* significative en faveur du diastéréoisomère venant d'un contrôle chélate car les substituants de l'aldéhyde sont disposés sur des faces opposées de l'intermédiaire chélaté. Plusieurs acides de Lewis bidentate ( $\text{MgBr}_2$ ,  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,...) n'ont pas conduit à la formation du produit désiré, des produits de dégradation étaient majoritairement observés. Tout de même, tel que démontré dans le tableau 5, lors de l'utilisation de l'acide de Lewis bidentate  $\text{TiCl}_4$ , l'induction asymétrique-1,2 s'est avérée plus importante car la formation sélective du produit 3,4-*anti* **66** a été observée à partir de l'aldéhyde 2,3-*anti* **64** (entrée 2).

**Tableau 5:** Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*anti*.

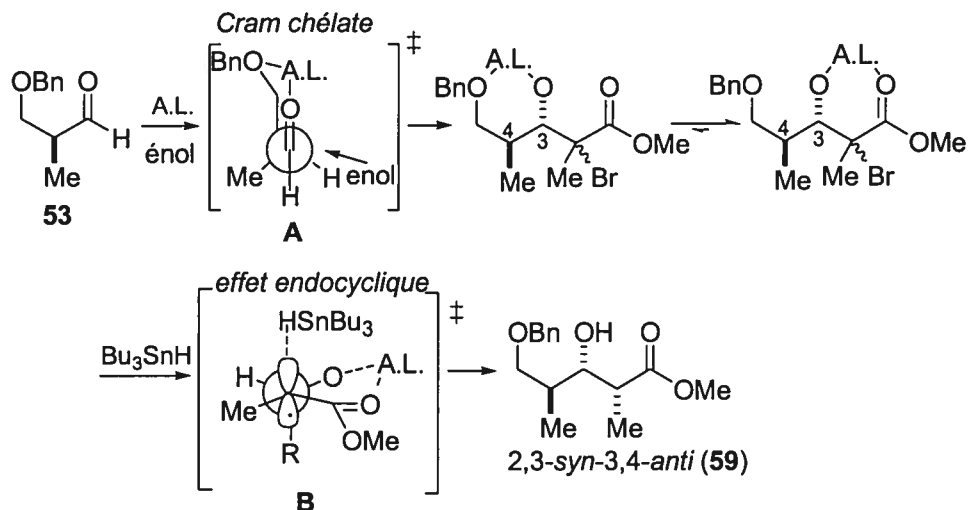
| Entrée | Acide de Lewis                   | Ratio <b>65</b> : <b>66</b> <sup>a</sup> | Rendement <sup>b</sup> |
|--------|----------------------------------|--|------------------------|
| 1      | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ | 100 : 1                                  | 86 % <sup>c</sup>      |
| 2      | $\text{TiCl}_4$                  | 1 : 100                                  | 77 % <sup>d</sup>      |

<sup>a</sup> Ratios ont été déterminés par HPLC. <sup>b</sup> Rendements des produits isolés. <sup>c</sup> Aldéhyde **64** (0.1 M) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est traité préalablement avec l'éther d'énol bromé **55** (1.3 équiv) à  $-78^\circ\text{C}$  suivi du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . <sup>d</sup> Aldéhyde **64** (0.1 M) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a été précomplexé à  $-78^\circ\text{C}$  avec le  $\text{TiCl}_4$  suivi de l'addition de l'éther d'énol bromé **55** (1.3 équiv).

## 2. Optimisation de la réaction de Mukaiyama a partir du motif 2,3-*syn*-3,4-*anti*

Sachant l'efficacité de l'itération avec le motif 2,3-*anti*-3,4-*anti* **58**, il s'avérait donc intéressant de vérifier cette méthodologie avec les autres motifs. Dans cet ouvrage, il sera question des résultats obtenus avec le motif 2,3-*syn*-3,4-*anti* **59**. Ce dernier est synthétisé à partir de la séquence de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire. La réaction d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde chiral racémique a été effectuée sous un contrôle Cram-chélate (voir état de transition **A**, schéma 18). Ce dernier est précomplexé avec le  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  pour donner les deux diastéréoisomères bromés ayant une relation 3,4-*anti*. Par la suite, ces précurseurs radicalaires sont soumis à l'ajout de l'hydrure de tributylétain. Il été démontré que le métal de l'acide de Lewis, le magnésium, favorise la formation du chélate impliquant l'oxygène du carbonyle et de l'alcool secondaire libre.<sup>8, 54</sup> Donc, la réduction s'effectue de manière hautement stéréosélective pour donner le propionate désiré **59** avec la relation 2,3-*syn*-3,4-*anti*. Tel qu'illustré dans le schéma 18, cette sélectivité est rationalisée par l'état de transition **B** où l'attaque du réactif sur le radical s'effectue par la face supérieure, via l'effet endocyclique (voir chapitre 2, section 1.3).

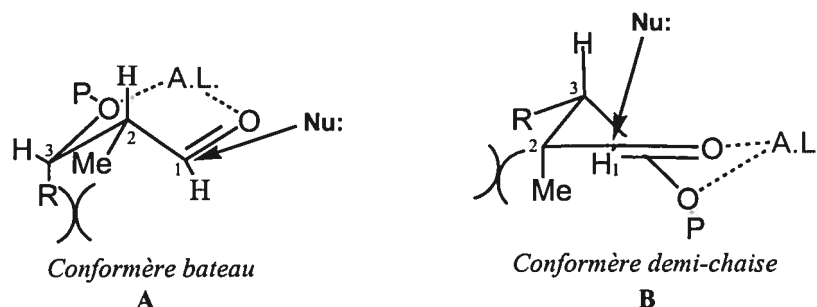
**Schéma 18: Formation du propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti* par une séquence d'aldolisation de Mukaiyama et de réduction radicalaire**





Suite à l'obtention du propionate **59**, une séquence de protection, réduction et d'oxydation était nécessaire pour former l'aldéhyde, notre substrat d'intérêt. En testant la validité de notre séquence itérative sur ce dernier, certaines incertitudes étaient envisagées. Premièrement, comparativement à l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*anti* **64**, le substrat dérivé de **59** possède une relation 2,3-*syn*. Tel que suggéré par Evans, les deux centres stéréogènes sont opposés lorsque la réaction est effectuée avec une monoactivation du carbonyle pour avoir un contrôle dit Felkin-Anh.<sup>47</sup> Toutefois, l'énolate tétrasubstitué **55** étant très encombré, il était possible de croire que l'induction asymétrique-1,2 soit suffisante pour bien contrôler l'issue stéréochimique de la réaction. Soulignons que seulement l'énolate bromé **55** est utilisé dans la séquence itérative. Ce dernier, comparativement à l'énolate phénylséléné **56**, est plus réactif, plus simple à synthétiser et moins toxique. Deuxièmement, lors de la réaction sous un contrôle Cram-chélate, les deux centres stéréogène en position  $\alpha$  et  $\beta$  sont complémentaires. Par contre, il est possible de croire que cette relation 2,3-*syn* entre les deux substituants pourrait jouer un rôle négatif. L'énergie nécessaire pour la formation du chélate entre l'aldéhyde et le métal de l'acide de Lewis, tel qu'illustré dans la figure 3 peut s'avérer plus élevé que dans le cas du motif 2,3-*anti*-3,4-*anti* **64**. Des interactions stériques défavorables entre le méthyle et la chaîne encombrée représentée par R ( $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OBn}$ ) sont présentes dans les deux conformères possibles **A** et **B**. Ces interactions pourraient empêcher la formation du chélate désiré et favoriser plutôt des réactions secondaires.

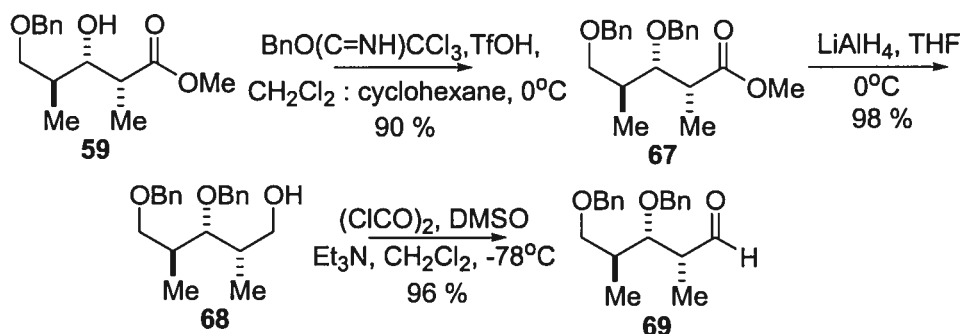
**Figure 3:** Conformères possibles lors de la formation d'un chélate avec l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti* en présence d'acide de Lewis.



## 2.1. Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama a partir du motif 2,3-*syn*-3,4-*anti* avec le groupement protecteur benzyle (-Bn) sur l'alcool secondaire.

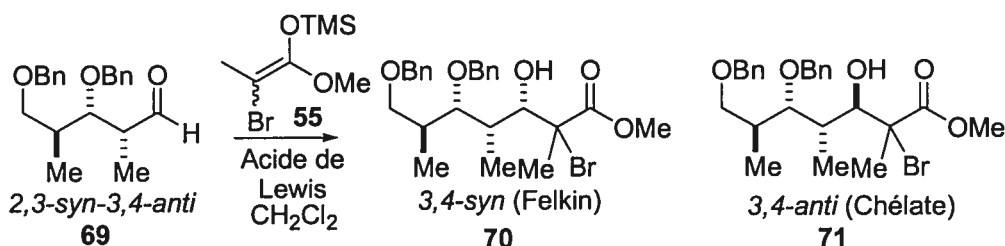
Pour arriver à l'aldéhyde désiré **69**, la première étape consiste à protéger le groupement hydroxyle en C-3 avec la fonction benzyle. Le schéma 19 démontre que l'utilisation de trichloroacétamdate de benzyle et d'une quantité catalytique d'acide triflique dans un mélange de cyclohexane :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 : 1) mène à la formation de l'ester bis-benzylé **67** avec un rendement de 90 %. L'ester a été ensuite réduit en alcool avec le  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF pour donner **68**. Finalement, ce dernier a été oxydé en aldéhyde **69** selon la procédure décrite par Swern et a été utilisé dans la réaction de Mukaiyama sans purification afin d'éviter l'épimérisation du centre stéréogène en  $\alpha$  du carbonyle.

**Schéma 19: Synthèse de l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti* **69**.**



Comme les deux centres stéréogéniques sont opposés dans le contrôle Felkin-Anh lors de l'activation de l'aldéhyde 2,3-*syn* **69** avec le  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ , l'issue stéréochimique de la réaction favorisant la formation du produit 3,4-*syn* **70** pouvait être non sélectif selon cette théorie.<sup>47</sup> Toutefois, une excellente sélectivité de  $>20 / 1$  en faveur du produit désiré a été observée avec le  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (tableau 6, entrée 1). Ceci indique que l'induction-1,2 suffit dans le cas de l'utilisation du mélange d'éther d'énol silylé encombré **55**, qu'importe la relation stéréochimique du substrat. Il est à noter qu'un seul diastéréoisomère est observé par spectroscopie RMN ce qui montre une sélectivité parfaite du centre en C-2. Nous n'avons pas déterminé la stéréochimie de ce dernier car la réaction suivante s'effectue via un intermédiaire radicalaire planaire.

**Tableau 6:** Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti* ayant un groupement benzyle sur l'alcool secondaire avec divers acides de Lewis.



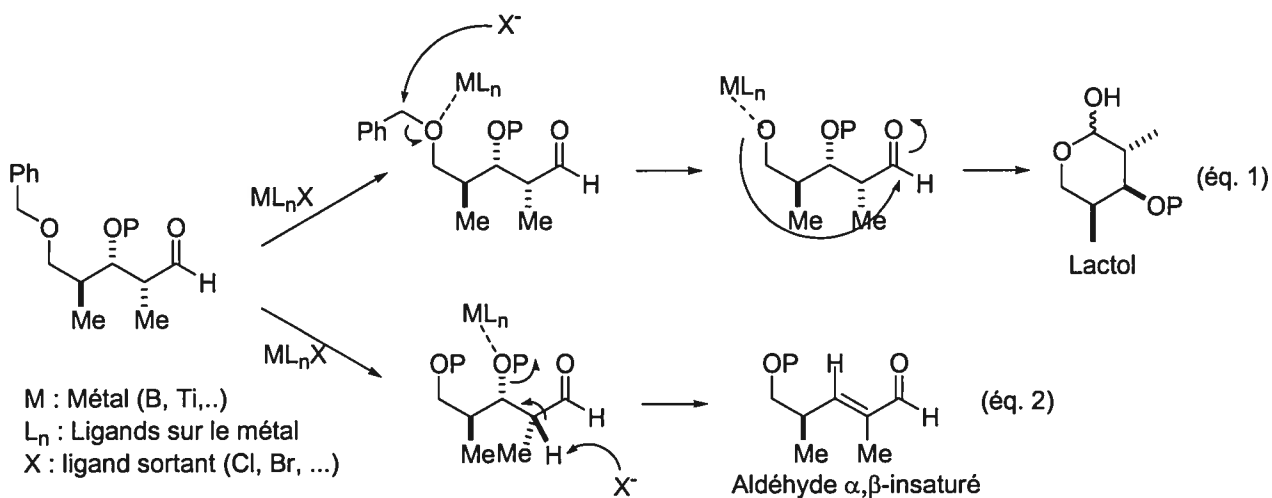
| Entrée | Acide de Lewis<br>(équivalent)            | Température | Ratio 70 : 71 <sup>a</sup> | Rendement <sup>b</sup> |
|--------|---|-------------|----------------------------|------------------------|
| 1      | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.3)   | -78°C       | >20 / 1                    | 88 % <sup>c</sup>      |
| 2      | TiCl <sub>4</sub> (1.1)                   | -78°C       | n.d.                       | n.d. <sup>d, e</sup>   |
| 3      | MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (5.0) | 0 °C        | n.d.                       | 0 % <sup>d, f</sup>    |
| 4      | Me <sub>2</sub> AlCl (2,5)                | -78°C       | >20 / 1                    | 72 % <sup>d</sup>      |
| 5      | Me <sub>2</sub> BBr (1.2)                 | -78°C       | n.d.                       | n.d. <sup>d, e</sup>   |
| 6      | Bu <sub>2</sub> BOTf (1.2)                | -78°C       | n.d.                       | n.d. <sup>d, e</sup>   |
| 7      | Et <sub>2</sub> BOTf (1.2)                | -78°C       | n.d.                       | n.d. <sup>d, e</sup>   |
| 8      | ZrCl <sub>4</sub> (2,5)                   | -78°C       | n.d.                       | n.d. <sup>d, e</sup>   |
| 9      | SnCl <sub>4</sub> (1.2)                   | -78°C       | n.d.                       | n.d. <sup>d, e</sup>   |
| 10     | SbCl <sub>4</sub> (1.2)                   | -78°C       | n.d.                       | n.d. <sup>d, e</sup>   |

<sup>a</sup> Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Rendements des produits isolés. <sup>c</sup> Aldéhyde **69** (0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est traité préalablement avec l'éther d'énol bromé **55** (1.3 équiv) à -78°C suivi du BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. <sup>d</sup> Aldéhyde **69** (0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a été précomplexé à -78°C (ou 0°C) avec l'acide de Lewis suivi de l'addition de l'éther d'énol bromé **55** (1.3 équiv). <sup>e</sup> Dégradation de la molécule. <sup>f</sup> Produit de départ récupéré.

Les tentatives quant à la formation du produit 3,4-*anti* **71** n'ont pas réussies. Étonnament, l'utilisation du TiCl<sub>4</sub> pour former le chélate et donner le produit désiré a échoué. La formation de la lactole a plutôt été observée (voir schéma 20). L'équation 1 démontre que l'oxygène sur l'alcool primaire est sélectivement activé et que X<sup>-</sup> peut s'additionner sur le carbone benzylique pour déprotéger l'alcool primaire. Ce dernier attaque le carbonyle de façon intramoléculaire pour donner la lactole. Cet héli-acétal peut aussi réagir dans la réaction de Mukaiyama si activé par l'acide de Lewis et donner un mélange de stéréoisomères. La stéréochimie relative entre les centres chiraux en

position  $\alpha$  et  $\beta$  est donc importante car, contrairement à l'aldéhyde 2,3-*syn* **69**, aucune formation de la lactole n'a été notée lors de la réaction du substrat 2,3-*anti* **64** en présence de  $\text{TiCl}_4$  (voir tableau 5, entrée 2). Ce résultat appuie notre hypothèse concernant les difficultés afin de générer le chélate lorsque les substituants en position  $\alpha$  et  $\beta$  sont *syn* un par rapport à l'autre.

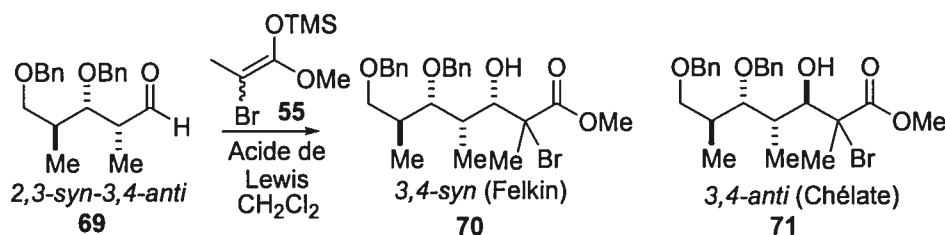
**Schéma 20: Réactions secondaires observées dans la réaction d'aldolisation de Mukaiyama.**



Nous avons donc tenté la réaction en précomplexant l'aldéhyde **69** avec d'autres acides de Lewis reconnus comme bidentate. L'utilisation de l'acide de Lewis à base de magnésium,  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ , ne semble pas activé suffisamment le carbonyle car le produit de départ est pratiquement récupéré en entier même si la réaction est effectuée à plus haute température ( $0^\circ\text{C}$ ). Une légère épimérisation du centre en position  $\alpha$  de ce dernier a été observée. L'habileté chélatante du  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  n'est pas observée dans notre réaction. Une interaction avec l'éther d'énol silylé ayant un lien C-Br a été suggérée pour expliquer la sélectivité en faveur du produit Felkin-Anh avec les acides de Lewis dérivés de l'aluminium.<sup>55</sup> Tel qu'illustré dans les entrées 5 à 10, les acides de Lewis de bore, de zirconium, d'étain ou d'antimoine ont, quant à eux, décomposé l'aldéhyde plutôt que de mener au produit 3,4-*anti* **71**, le produit d'élimination étant majoritairement récupéré.

Deux solutions possibles étaient envisagées ; soit de changer le groupement protecteur sur l'alcool secondaire ou bien de varier l'acidité de l'acide de Lewis. Sachant l'habileté chélatante du titane dans les aldolisations de Mukaiyama sous contrôle Cram-chélate dans la série *anti-anti*, nous avons cru bon de se concentrer sur ce dernier afin d'optimiser son acidité en remplaçant un ligand Cl<sup>-</sup> par un groupement plus basique, soit l'isopropoxyde (OiPr). En mélangeant le TiCl<sub>4</sub> avec une quantité équimolaire de Ti(OiPr)<sub>4</sub>, il est possible de générer le TiCl<sub>2</sub>(OiPr)<sub>2</sub>.<sup>56</sup> Toutefois, l'acidité de ce dernier ne permet pas la réaction d'aldolisation, le produit de départ étant récupéré (tableau 7, entrée 2). Le TiCl<sub>3</sub>(OiPr), ayant une acidité intermédiaire entre le TiCl<sub>4</sub> et le TiCl<sub>2</sub>(OiPr)<sub>2</sub>, conduit au produit **71** avec une sélectivité de 3 : 1 et un bon rendement (tableau 7, entrée 3). Ce résultat démontre que le TiCl<sub>3</sub>(OiPr), préparé en mélangeant selon un ratio de 3 : 1 de TiCl<sub>4</sub> : Ti(OiPr)<sub>4</sub>, possède une acidité suffisante pour former le chélate sans toutefois dégrader la molécule.

**Tableau 7:** Variation de l'acidité de Lewis des dérivés du titane dans les réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde *2,3-syn-3,4-anti* ayant un groupement benzyle sur l'alcool secondaire.



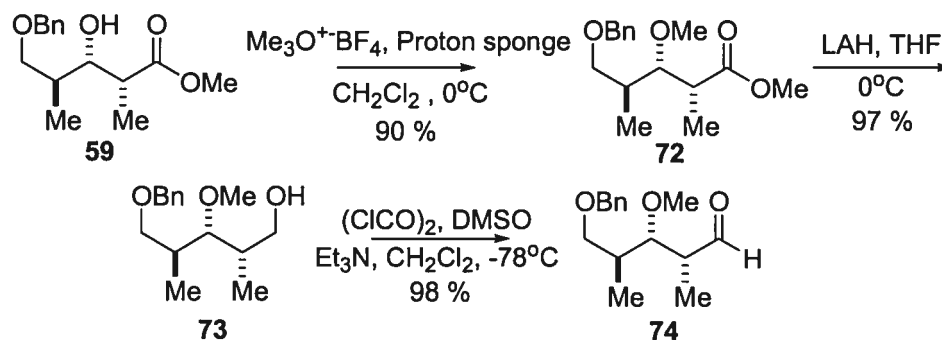
| Entrée | Acide de Lewis<br>(équivalent)              | Température | Ratio 70 : 71 <sup>a</sup> | Rendement <sup>b</sup> |
|--------|---|-------------|----------------------------|------------------------|
| 1      | TiCl <sub>4</sub> (1.1)                     | -78°C       | n.d.                       | n.d. <sup>c, d</sup>   |
| 2      | TiCl <sub>2</sub> (OiPr) <sub>2</sub> (1.1) | -78°C       | n.d.                       | 0 % <sup>c, e</sup>    |
| 3      | TiCl <sub>3</sub> (OiPr) (1.2)              | -78°C       | 1 : 3                      | 67 % <sup>c</sup>      |

<sup>a</sup> Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Rendements des produits isolés. <sup>c</sup> Aldéhyde **69** (0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a été précomplexé à -78°C avec l'acide de Lewis suivi de l'addition de l'éther d'énol bromé **55** (1.3 équiv). <sup>d</sup> Dégradation de la molécule. <sup>e</sup> Produit de départ récupéré.

## 2.2. Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama a partir du motif 2,3-syn-3,4-anti avec le groupement protecteur méthyle (-Me) sur l'alcool secondaire.

Une des interactions soupçonnées d'augmenter l'énergie de formation du chélate entre le substrat et l'acide de Lewis est celle impliquant le groupement protecteur sur l'alcool secondaire et les groupements sur le métal de l'acide (voir figure 2). Donc, afin de minimiser cette dernière, nous avons substitué le groupement protecteur benzyle par un groupement protecteur peu encombré et moins labile aux conditions acides, soit le groupement alkyle méthyle. Ce nouveau substrat sert de modèle et nous permettra de vérifier le potentiel itératif de notre méthodologie pour former sélectivement le produit Cram-chélate à partir d'un aldéhyde ayant la relation 2,3-syn.

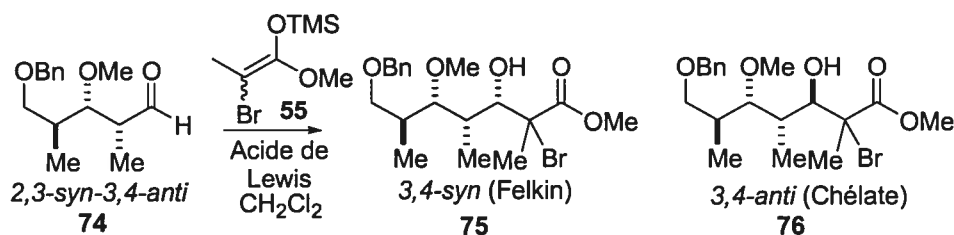
**Schéma 21: Synthèse de l'aldéhyde modèle 2,3-syn-3,4-anti 74.**



Le schéma 21 illustre que pour obtenir l'aldéhyde ciblé 74, l'alcool secondaire a été protégé à l'aide d'un agent alkylant puissant, nommé sel de Meerwein ( $\text{Me}_3\text{OBF}_4$ ). Ce dernier en présence d'une base encombrée (Proton Sponge®) et de l'alcool 59 dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mène à la formation du produit méthylique 72 avec un excellent rendement de 90 %. La réduction de l'ester en alcool 73 a été effectuée avec le  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF. Ce dernier a été transformé pour donner l'aldéhyde 74 selon la procédure décrite par Swern et a été utilisée dans la réaction de Mukaiyama sans purification additionnelle.

Les entrées 1 et 2 du tableau 8 démontrent à nouveau que l'obtention sélective du produit 3,4-*syn* **75** est efficace avec le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  et le  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ . Un seul diastéréoisomère en C-2 est isolé. Le  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  mène à la formation d'une faible quantité de produit d'aldolisation et le ratio n'a pas été déterminé car l'aldéhyde récupéré était épimérisé. Évidemment, les mêmes observations ont été notées avec le  $\text{TiCl}_4$  qu'avec l'aldéhyde bis-benzylé **69**, c'est-à-dire la formation majoritaire de la lactole (voir schéma 20, équation 1). Avec le  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ , une sélectivité plus faible (1.5 : 1) et un rendement désappointant (44 %) en faveur du produit 3,4-*anti* **76** a été observé (entrée 4). Avec le  $\text{Me}_2\text{BBr}$ , le produit de lactolisation a été à nouveau récupéré.

**Tableau 8:** Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti* ayant un groupement méthyle sur l'alcool secondaire avec divers acides de Lewis.



| Entrée | Acide de Lewis<br>(équivalent)           | Température | Ratio 75 : 76 <sup>a</sup> | Rendement <sup>b</sup> |
|--------|--|-------------|----------------------------|------------------------|
| 1      | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.3)   | -78°C       | >20 : 1                    | 79 % <sup>c</sup>      |
| 2      | $\text{Me}_2\text{AlCl}$ (2.2)           | -78°C       | >20 : 1                    | 71 % <sup>d</sup>      |
| 3      | $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (5.0) | 0°C         | n.d.                       | 20 % <sup>d</sup>      |
| 4      | $\text{TiCl}_4$ (1.1)                    | -78°C       | n.d.                       | n.d. <sup>d, e</sup>   |
| 5      | $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ (1.1)       | -78°C       | 1 : 1.5                    | 44 % <sup>d</sup>      |
| 6      | $\text{Me}_2\text{BBr}$ (1.2)            | -78°C       | n.d.                       | n.d. <sup>d, e</sup>   |
| 7      | $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ (1.5)           | -78°C       | 1 : >20                    | 63 % <sup>d</sup>      |
| 8      | $\text{Et}_2\text{BOTf}$ (1.5)           | -78°C       | 1 : >20                    | 83 % <sup>d</sup>      |

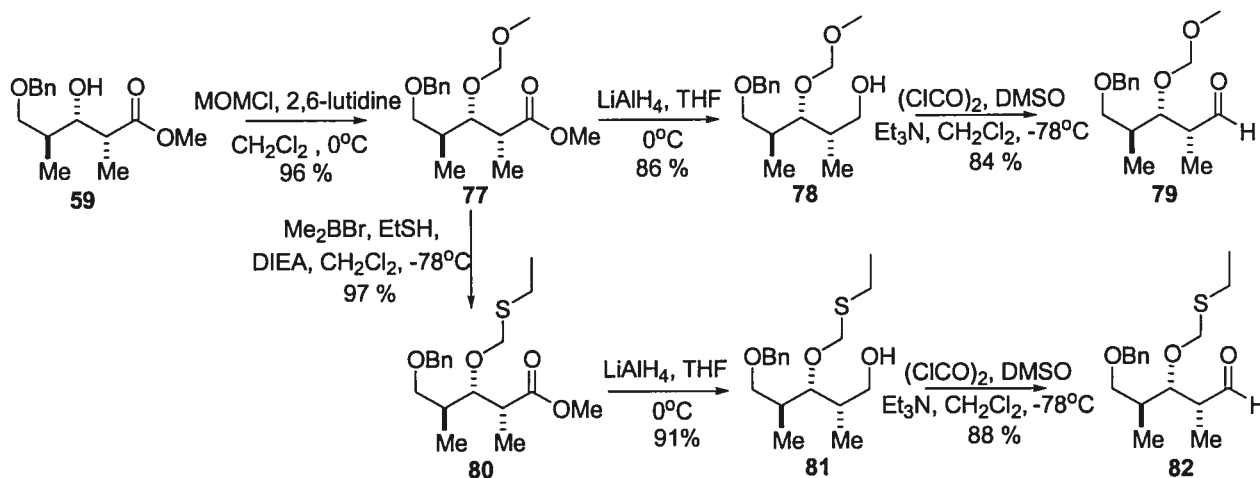
<sup>a</sup> Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . <sup>b</sup> Rendements des produits isolés. <sup>c</sup> Aldéhyde **74** (0.1 M) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est traité préalablement avec l'éther d'énol bromé **55** (1.3 équiv) à -78°C suivi du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . <sup>d</sup> Aldéhyde **74** (0.1 M) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a été précomplexé à -78°C (ou à 0°C) avec l'acide de Lewis suivi de l'addition de l'éther d'énol bromé **55** (1.3 équiv). <sup>e</sup> Dégradation de la molécule

Par contre, lors de l'utilisation d'un groupement partant moins nucléophile sur le bore ( $X = \text{OTf}$ ), nous avons observé un résultat intéressant. Le  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  et le  $\text{Et}_2\text{BOTf}$  mènent à la formation exclusive des produits désirés **76** avec un ratio de 3 : 1 des centres en  $\text{C}_2\text{-C}_3$  (entrée 7 et 8, tableau 8). Le rendement plus faible obtenu pourrait être attribué à l'utilisation de  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  sans distillation au préalable. La présence de  $\text{TfOH}$  peut conduire à la formation de l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé non réactif (voir équation 2, schéma 20). Ces résultats encourageants démontrent que la différence entre un méthyle et un benzyle, dans les mêmes conditions réactionnelles, conduit à des résultats différents. Des interactions stériques défavorables entre le groupement benzyle et l'acide de Lewis de bore empêchent la formation du chélate. Ces résultats nous donnaient l'espoir d'optimiser la réaction sous contrôle chélate avec un groupement protecteur plus intéressant qu'un méthyle pour la synthèse organique tout en étant plus petit que le benzyle.

### **2.3. Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama a partir du motif 2,3-syn-3,4-anti avec un groupement protecteur de type acétal sur l'alcool secondaire.**

Relativement peu de groupements protecteurs sont connus pour résister aux conditions difficiles de la réaction de Mukaiyama avec des acides de Lewis aussi puissants que ceux utilisés. Néanmoins, il était possible de croire que l'utilisation d'un groupement protecteur de type acétal à basse température résisterait aux conditions réactionnelles. Pour synthétiser le premier substrat désiré **79**, la protection du groupement hydroxyle secondaire à l'aide du chlorure de méthoxyméthyle et de diisopropyléthylamine dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  suivie de la réduction de l'ester avec le  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF mène à l'alcool **78**. Tel qu'illustré dans le schéma 22, ce dernier a été transformé en aldéhyde **79** selon la procédure décrite par Swern et a été utilisé dans la réaction de Mukaiyama sans purification additionnelle.

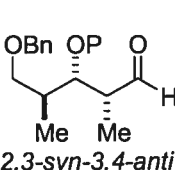
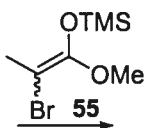
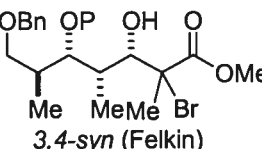
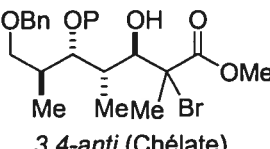


Schéma 22: Synthèse des aldéhydes 2,3-*syn*-3,4-*anti* 79 et 82.

Le tableau 9 démontre que la synthèse du motif ayant une relation 3,4-*syn* **83** provenant d'un contrôle Felkin-Anh est efficace avec le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (entrée 1). Malheureusement, les acides de Lewis de bore et de titane ont dégradé immédiatement le substrat même en absence de l'éther d'énol silylé **55** (entrée 2 et 3).

Comme la synthèse de l'aldéhyde **82** pouvait être effectuée rapidement à partir de l'acétal **77**, nous avons cru possible qu'un groupement protecteur de type thioacétal pouvait avoir une affinité différente envers les acides de Lewis dans l'aldolisation de Mukaiyama. Il a été démontré que le titane semble posséder une attraction accrue pour l'oxygène comparativement au soufre.<sup>57</sup> Le thioacétal **80** est synthétisé selon une méthodologie développée dans notre laboratoire; l'addition du  $\text{Me}_2\text{BBr}$  sur l'acétal conduit à la formation du bromoacétal.<sup>58</sup> L'ajout du nucléophile  $\text{EtSH}$  déplace le bromure pour former le thioacétal désiré **80**. Ce dernier est finalement transformé en aldéhyde **82** par la séquence habituelle de réduction avec le  $\text{LiAlH}_4$  et d'oxydation dans les conditions de Swern. Malheureusement, les résultats avec l'aldéhyde **82** démontrent qu'aucun produit d'aldolisation n'a été observé (Tabelau 9, entrée 4, 5 et 6). Autant l'acide de Lewis monodentate ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) que l'acide de Lewis bidentate ( $\text{TiCl}_4$ ) ont dégradé le substrat **82**.

**Tableau 9: Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3-syn-3,4-anti ayant un groupement acétale ou thioacétale sur l'alcool secondaire avec divers acides de Lewis.**

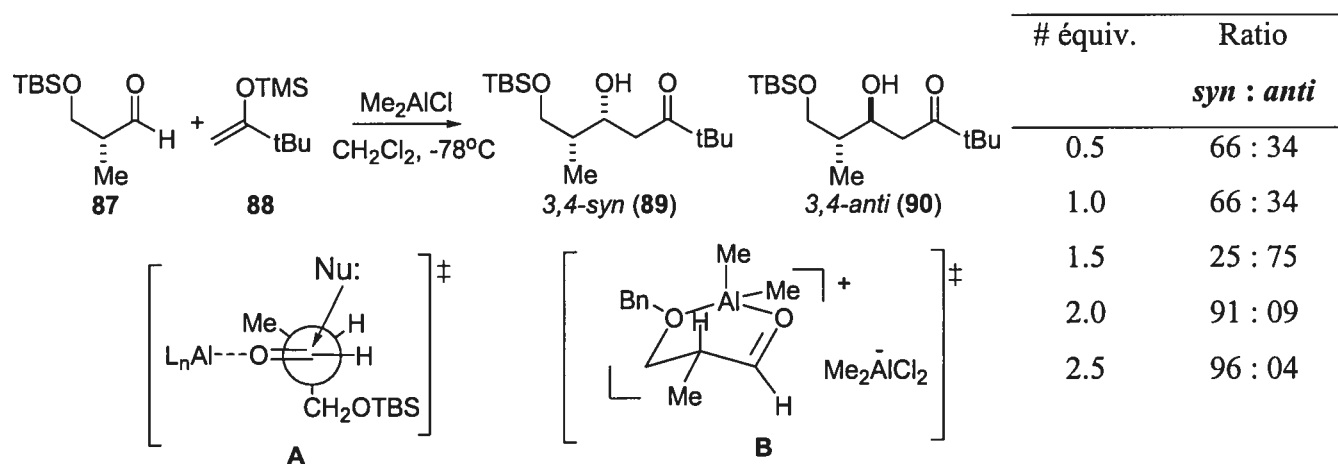
| <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;">  <p>2,3-syn-3,4-anti</p> <p>79 : P = Méthoxyméthyle (MOM)<br/>82 : P = Éthylthiométhyle (ETM)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>55</p> <p>Acide de Lewis<br/>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>3,4-syn (Felkin)</p> <p>83 : P = MOM<br/>85 : P = ETM</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>3,4-anti (Chélate)</p> <p>84 : P = MOM<br/>86 : P = ETM</p> </div> </div> |          |   |   |                        |
|---|----------|---|---|------------------------|
| Entrée  | Aldéhyde | Acide de Lewis<br>(équivalent)          | Ratio<br><i>syn : anti</i> <sup>a</sup> | Rendement <sup>b</sup> |
| 1   |          | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.3) | >20 : 1                                 | 79 % <sup>c</sup>      |
| 2   | 79       | Et <sub>2</sub> BOTf (1.5)              | n.d.                                    | n.d. <sup>d, e</sup>   |
| 3   |          | TiCl <sub>4</sub> (1.1)                 | n.d.                                    | n.d. <sup>d, e</sup>   |
| 4   |          | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.3) | n.d.                                    | n.d. <sup>c, e</sup>   |
| 5   | 82       | Et <sub>2</sub> BOTf (1.5)              | n.d.                                    | n.d. <sup>d, e</sup>   |
| 6   |          | TiCl <sub>4</sub> (1.1)                 | n.d.                                    | n.d. <sup>d, e</sup>   |

<sup>a</sup> Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Rendements des produits isolés. <sup>c</sup> Aldéhyde 79 ou 82 (0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est traité préalablement avec l'éther d'énol bromé 55 (1.3 équiv) à -78°C suivi du BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. <sup>d</sup> Aldéhyde 79 ou 82 (0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a été précomplexé à -78°C avec l'acide de Lewis suivi de l'addition de l'éther d'énol bromé 55 (1.3 équiv). <sup>e</sup> Dégradation de la molécule.

#### 2.4. Optimisation de la stochioétrie de TiCl<sub>3</sub>(OiPr) dans la réaction d'aldolisation de Mukaiyama à partir du motif 2,3-syn-3,4-anti avec le groupement protecteur benzyle (-Bn) ou méthyle (-Me) sur l'alcool secondaire.

Evans a noté, lors de son étude sur les aldolisations de Mukaiyama, que l'habileté chélatante du Me<sub>2</sub>AlCl est dépendante de la quantité stœchiométrique d'acide de Lewis : aldéhyde.<sup>47c</sup> À de faibles ratios d'acide de Lewis, l'addition de l'éther d'énol silylé 88 sur l'aldéhyde 87 procède selon un contrôle dominant Felkin-Anh en faveur de 89, via l'intermédiaire A dans le schéma 23.

**Schéma 23: Ratio obtenu lors d'aldolisation de Mukaiyama selon une augmentation de la quantité de  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ .**



Par contre, l'augmentation de la quantité de  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  dans le mélange réactionnel en mode pré-complexation conduit à une inversion de la sélectivité et la réaction devient hautement sélective selon le mode chélate pour conduire à **90**. Evans propose un intermédiaire réactionnel différent lors d'un excès d'acide de Lewis pour expliquer ce phénomène de sélectivité inversée. Une espèce *ate* serait à l'origine de cette augmentation de l'habileté chélatante du  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  (voir état de transition **B**). Il a démontré par des études RMN  $^{13}\text{C}$  basse température que le métal aluminium chélate l'alcool primaire, même si ce dernier est protégé par un groupement silylé encombré (TBS).<sup>47</sup> Malgré que ce phénomène a déjà été évoqué dans les cycloadditions, cette stratégie basée sur un excès d'acide de Lewis afin de générer un complexe métallique aluminium plus acide est peu reconnu dans la littérature.<sup>59</sup>

Inspiré par ces résultats, nous voulions vérifier l'influence d'un excès stœchiométrie d'acide de Lewis sur l'issue stéréochimique de la réaction d'aldolisation. Comme le  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  donne une légère sélectivité selon le mode chélation, la réaction avec l'aldéhyde **74** en présence d'un excès d'acide de Lewis pourrait améliorer la sélectivité. En effet, tel que démontré dans les entrées 1 et 2 du tableau 10, une faible amélioration de la sélectivité en faveur de **76** a été noté avec le substrat O-méthylé **74**. Nous avons

observé précédemment que le substrat *O*-benzylé **69** avec 1.2 équivalent de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ , dans les mêmes conditions réactionnelles, menait à un ratio supérieur par rapport au substrat *O*-méthylé **74**. Nous voulions donc vérifier l'impact d'un excès d'acide de Lewis de titane pour le contrôle Cram-chélate avec **69**. Étonnement, en effectuant la réaction avec un ratio croissant d'acide de Lewis : substrat, nous avons observé que la sélectivité croît aussi de façon surprenante. Un ratio de  $>20 : 1$  avec bon rendement favorisant le produit désiré **71** est illustré dans l'entrée 6 du tableau 10. Avant d'expliquer la différence de ratio selon le groupement protecteur, une attention particulière au mécanisme suggéré pour expliquer cette sélectivité intéressante sera détaillée.

**Tableau 10: Optimisation du nombre d'équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  dans la réaction d'aldolisation de Mukaiyama à partir du motif 2,3-*syn*-3,4-*anti* avec le groupement protecteur benzyle (-Bn) ou méthyle (-Me) sur l'alcool secondaire.**

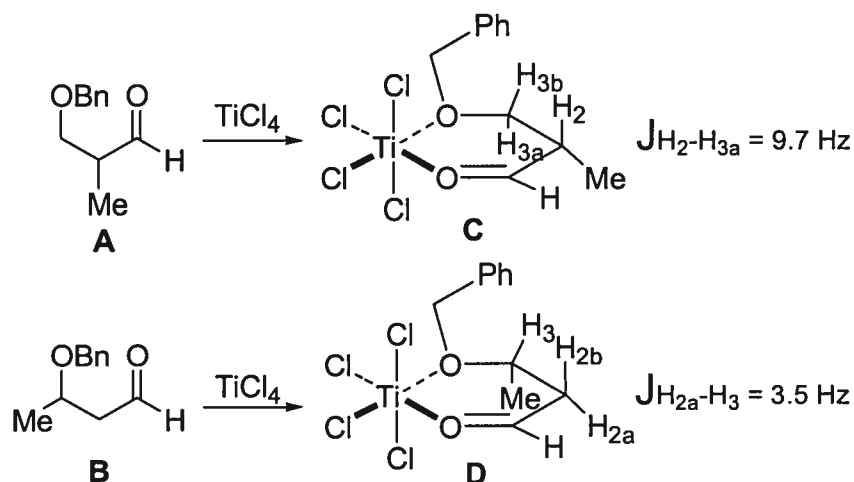
| Entrée | P                | Nombre d'équivalent | Ratio<br><i>syn</i> : <i>anti</i> <sup>a</sup> | Rendement <sup>b</sup> |
|--------|------------------|---------------------|--|------------------------|
| 1      | Me ( <b>74</b> ) | 1.2                 | 1 : 1.5  | 44 % <sup>c</sup>      |
| 2      |                  | 2.5                 | 1 : 3  | 70 % <sup>c</sup>      |
| 3      |                  | 0.5                 | n.d.   | ~5 % <sup>c, d</sup>   |
| 4      | Bn ( <b>69</b> ) | 1.2                 | 1 : 3  | 67 % <sup>c</sup>      |
| 5      |                  | 2.0                 | 1 : 10   | 68 % <sup>c</sup>      |
| 6      |                  | 2.5                 | 1 : $>20$                                      | 77 % <sup>c</sup>      |

<sup>a</sup> Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . <sup>b</sup> Rendements des produits isolés. <sup>c</sup> Aldéhyde **69** ou **74** (0.1 M) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a été précomplexé à  $-78^\circ\text{C}$  avec l'acide de Lewis suivi de l'addition de l'éther d'énol bromé **55** (1.3 équiv). <sup>d</sup> Produit de départ majoritairement récupéré.

### 2.4.1. Mécanisme suggéré pour expliquer la sélectivité de la réaction d'aldolisation avec un excès de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$

Comme il a été démontré dans le tableau 10, le ratio est directement influencé par la quantité stœchiométrie d'acide de Lewis présente dans le mélange réactionnel. Une étude par spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$  et  $^1\text{H}$  effectuée à basse température pourrait fournir des évidences spectrales et expérimentales de la formation d'un complexe entre l'aldéhyde et le titane.

**Schéma 24: Structures en solution proposées par Keck tel que déterminées par des études spectroscopiques RMN**

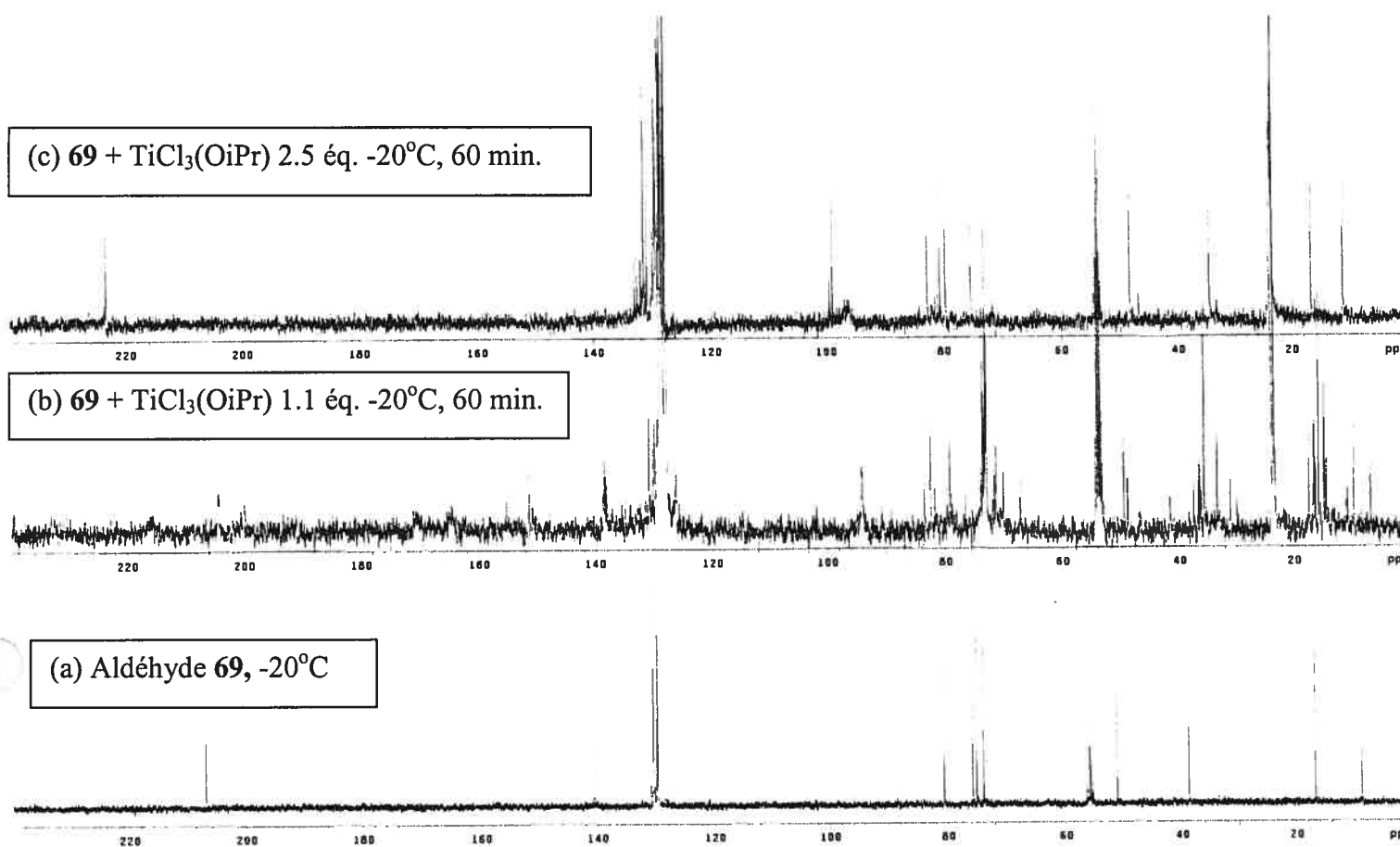


Auparavant, Keck a étudié la formation de complexe entre les aldéhydes **A** ou **B** du schéma 24 avec le  $\text{TiCl}_4$ . La spectroscopie RMN du  $^{13}\text{C}$  et du  $^1\text{H}$  indique qu'une espèce hexacoordinée et conformationnellement rigidifiée est impliquée.<sup>52a</sup> Les constantes de couplages, soient de 9.7 et 3.5 Hz, enregistrées en RMN  $^1\text{H}$  à  $-90^\circ\text{C}$  lorsque **A** est mélangé avec le  $\text{TiCl}_4$  indiquent que le groupement méthyle en  $\alpha$  du carbonyle est placé en position équatoriale (ou pseudoéquatoriale) tel qu'illustré par la structure **C** dans le schéma 24. Pour l'aldéhyde **B**, dans les mêmes conditions, Keck suggère l'intermédiaire métallique **D**, dans lequel le méthyle en position  $\beta$  se place plutôt en position pseudoaxiale car aucune grande constante de couplage ne semble être présente dans ce cas-ci.

Il y a dizaine d'année, Gau a étudié principalement le comportement du  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  avec différentes molécules ayant diverses fonctionnalités.<sup>60</sup> Il a démontré que le  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  réagit rapidement avec plusieurs ligands pour former des complexes hexacoordinés. Ces ligands, dans les complexes de titane, jouent un rôle très important dans leur géométrie et leur réactivité. À partir de plusieurs complexes cristallisés, il a défini deux lois très importantes. Premièrement, l'ordre relatif de la force de liaison entre les ligands et le centre métallique a été défini comme suit :  $\text{iPrO-} > \text{Cl-} > \text{THF} > \text{Et}_2\text{O} > \text{PhCHO}$ . Deuxièmement, le ligand le moins basique se place toujours *trans* au ligand le plus fort. Donc, cinétiquement, la position *trans* à l'isopropoxyde est plus labile à la substitution par un autre fonctionnalité, expliquant ainsi le grand nombre de réactions utilisant des alkoxydes de titane (IV). Malgré que ces données aient été obtenues à partir de structures à l'état solide, Gau évoque ces postulats afin de prédire les complexes réactionnels de titane présents en solution.

À partir de ces études, nous nous sommes demandés si, dans notre cas, une étude RMN  $^{13}\text{C}$  et  $^1\text{H}$  pourrait donner de l'information sur les espèces présentes en solution lors de l'addition du  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  sur l'aldéhyde **69**. Les études RMN  $^1\text{H}$  ne sont pas concluantes dû à la complexité générale du spectre. Par contre, les résultats obtenus lors de l'étude RMN  $^{13}\text{C}$  enregistré dans le  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  à  $-20^\circ\text{C}$  sont très intéressants (figure 4). Comme aucune différence dans la réactivité et la stéréosélectivité est observée à  $-20^\circ\text{C}$  comparativement à  $-78^\circ\text{C}$ , les spectres ont été enregistrés à la température la plus élevée car les pics sont plus étroits et mieux définis.

**Figure 4:** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de l'aldéhyde **69** (a) et des complexes métalliques en présence de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  avec 1.1 équivalents (b) et 2.5 équivalents (c)

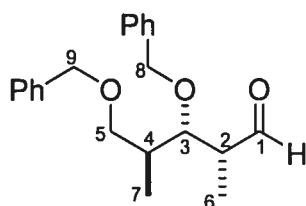


Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (a) enregistré à basse température de l'aldéhyde **69** dans le  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  est à la même concentration que la réaction à l'étude. La section (b) représente l'aldéhyde en présence de 1.1 équivalent de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ . Le spectre est assez complexe et démontre la présence possible de plusieurs espèces dans la réaction. Il est important de noter que le pic du carbone du carbonyle situé à environ 210 ppm subit un blindage plutôt qu'un déblindage. Le pic est déplacé vers la droite de 2.4 ppm. Eliel a discuté de la cinétique de réaction impliquant des intermédiaires chélatant et il est important de mentionner que le chélate n'est pas nécessairement impliqué dans l'équilibre productif de la réaction.<sup>61</sup> L'espèce (ou les espèces) observée (s) dans le mélange en (b) ne peut être

l'intermédiaire réactionnel car le pic du carbonyle n'est pas déblindé et donc n'est pas activé pour permettre l'attaque du nucléophile.<sup>61</sup>

Par contre, les résultats obtenus avec 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  tel que démontré en (c) démontrent clairement une espèce différente de celui (ou ceux) en (b). Nous avons pris des acquisitions après plusieurs heures avec 1.1 équivalents afin de s'assurer que ce n'était pas simplement une question d'équilibre et jamais nous avons observé le même complexe qu'en (c). Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  en (c) démontre clairement que l'équilibre est propulsé vers un nouveau complexe où le carbonyle subit un déblindage important.

**Tableau 11:** Attribution des signaux dans les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  de l'aldéhyde **69** (a) et du complexe métallique en présence de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  avec 2.5 équivalents (b)



| Signaux   | Déplacement chimique (ppm) |   | $\Delta$ |
|-----------|----------------------------|---|----------|
| Carbone   | 69                         | 69 + $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$<br>2.5 équiv. |          |
| 1         | 204.9                      | 223.4   | +18.5    |
| 2         | 49.3                       | 48.3  | -1.0     |
| 3         | 78.7                       | 82.9  | +4.2     |
| 4         | 36.9                       | 34.5  | -2.4     |
| 5 / 8 / 9 | 72.0, 73.2, 73.9           | 75.5, 79.9, 80.7                                | >1.6     |
| 6         | 14.8                       | 16.7  | +1.9     |
| 7         | 6.9                        | 11.3  | +4.4     |

Le tableau 5 démontre la comparaison des déplacements chimiques et l'attribution de la grande majorité des pics selon des études rigoureuses effectuées à de basses températures (DEPT, COSY et HETCOR). Cette étude nous permet d'avoir une bonne idée de la nature du complexe dans le mélange en solution. Les points à considérer sont



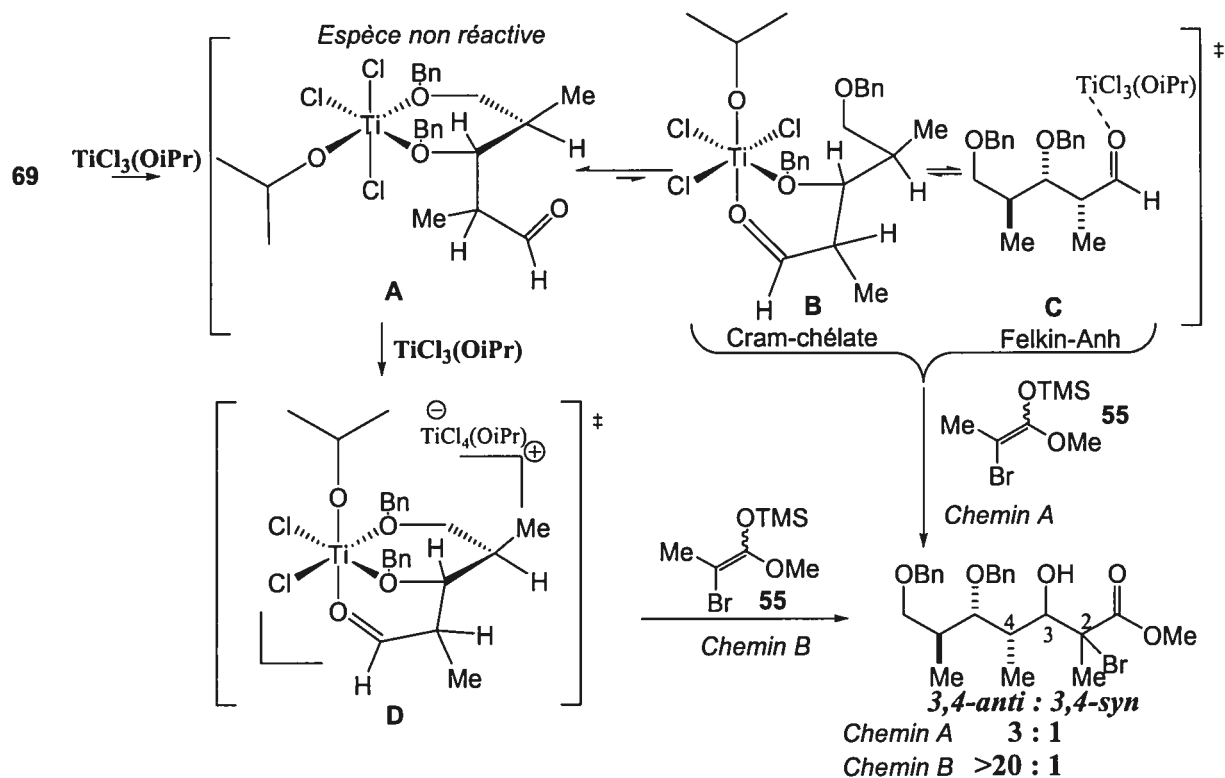
premièrement le fort déblindage du carbone 1 avec une différence de 18.5 ppm. Le carbonyle est donc très fortement activé dans ce cas-ci. Deuxièmement, malgré la difficulté d'assigner les pics des carbones secondaires 5, 8 et 9, nous pouvons conclure qu'ils subissent tous un déblindage significatif. Le pic le plus déblindé des trois en (a) se trouve à 73.9 ppm et dans le spectre en (c), le pic le moins déblindé a un déplacement chimique de 75.5 ppm. Une différence de déplacement d'au moins 1.6 ppm est observée. Ce résultat signifie donc que tous les oxygènes de la molécule sont impliqués dans l'intermédiaire chélaté.

À l'aide des conclusions de Gau sur ces observations des structures solides et de nos résultats, nous avons postulé les espèces décrites dans le schéma 25 afin de mieux comprendre l'issue stéréochimique de la réaction. Selon Gau, les fonctions éther possèdent une affinité plus grande pour le titane que les aldéhydes.<sup>60</sup> Donc, avec 1 équivalent de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ , l'espèce métallique la plus stable serait celle décrite en **A**. Ceci respecte bien le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  qui démontre une espèce où le carbonyle dans le chélate n'est pas activé. Donc, les intermédiaires réactifs, où l'oxygène du carbonyle est chélaté, sont illustrés par **B** et **C**. Ces dernières ne peuvent être rejetés, l'existence de ces espèces en équilibre sont en concentration faible et donc en dessous de la limite de détection du spectromètre RMN  $^{13}\text{C}$ . Le ratio de 3 : 1 favorisant le produit chélate 3,4-*anti* indique que l'énergie d'activation pour passer par **B** est légèrement inférieure à **C**. Toutefois, la complexité du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  démontre, qu'à cette température, un équilibre trop rapide entre le matériel complexé pour bien définir les espèces impliquées.

L'espèce en **D**, quant à elle, a été postulée afin d'expliquer la formation d'un nouveau complexe métallique lors de la présence d'un excès d'acide de Lewis. Il faut noter que dans le cas où plus de deux équivalents d'acide de Lewis sont présents, la génération d'une espèce plus acide *ate* comme Evans a stipulé avec le  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  est possible.<sup>47c</sup> Dans notre cas, il est suggéré que le second équivalent de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  active un des chlores présent sur le métal et libère un site de coordination. L'oxygène du carbonyle s'ajoute sur le titane et mène à la formation du complexe cationique **D**. Dans ce dernier, le ligand le moins basique, soit l'oxygène du carbonyle, est *trans* à l'isopropoxyde, le

ligand le plus basique. De plus, les deux fonctions éthers benzyliques sont aussi coordonnées au centre métallique. Ceci est en accord avec les observations en RMN obtenus tel qu'illustré à la figure 4 en (c). Il est évident que cet intermédiaire n'est pas nécessairement l'espèce réactive car le principe de Curtin-Hammett peut toujours être évoqué. Heureusement, Keck stipule que dans tous les cas étudiés d'additions nucléophiliques, les prédictions basées sur les structures en solutions reflètent bel et bien la stéréochimie obtenue.<sup>52b</sup> Donc, cette étude combinant résultats expérimentaux obtenus et les études de Gau nous permet de supposer que le méthyle dans l'espèce rigidifiée conformationnellement **D** bloque efficacement une des faces d'attaques afin d'expliquer l'issue stéréochimique de la réaction.

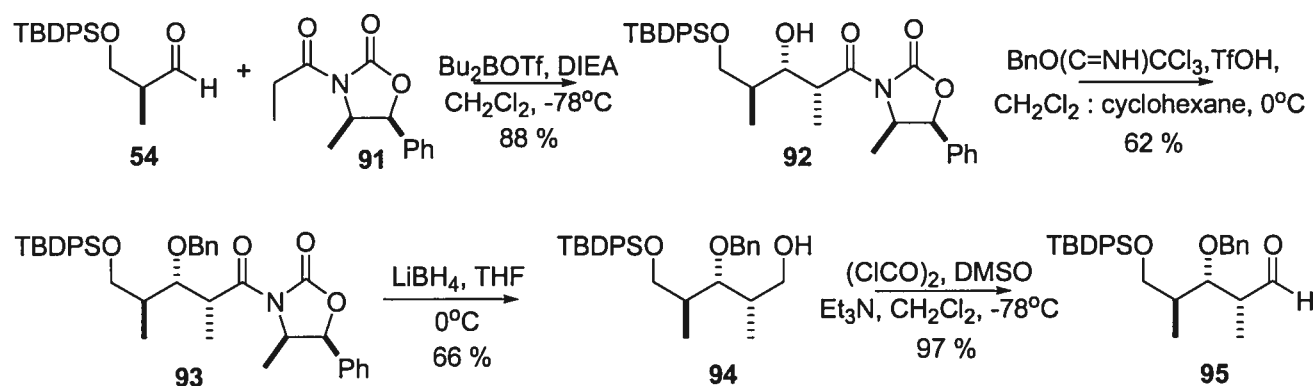
**Schéma 25: Espèces proposées pour expliquer l'issue stéréochimique de la réaction selon la quantité d'acide de Lewis utilisé.**



Nous avons synthétisé l'aldéhyde **95** afin de vérifier si un chélate tridentate tel que postulé par **D** était absolument nécessaire pour l'obtention d'un bon ratio. Malheureusement, la synthèse du motif 2,3-*syn*-3,4-*anti* avec un TBDPS sur l'alcool primaire est impossible selon notre méthodologie. La réaction de Mukaiyama doit

s'effectuer sous un contrôle Cram-chélate et le groupement silylé TBDPS empêche la chélation. Il est connu dans la littérature que lors de l'addition de l'énolate dérivé du propionamide **91** commercialement disponible sur l'aldéhyde connu **54**, la réaction s'effectue sous un contrôle *anti*-Felkin pour donner l'adduit **92** (voir schéma 26).<sup>62</sup> Ce dernier a été ensuite protégé à l'aide de trichloroacétamidate de benzyle et d'une quantité catalytique d'acide triflique dans un mélange de cyclohexane : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 : 1) pour donner le produit **93**. Une séquence de réduction par LiBH<sub>4</sub> et d'oxydation dans les conditions de Swern mène à l'aldéhyde désiré **95**.

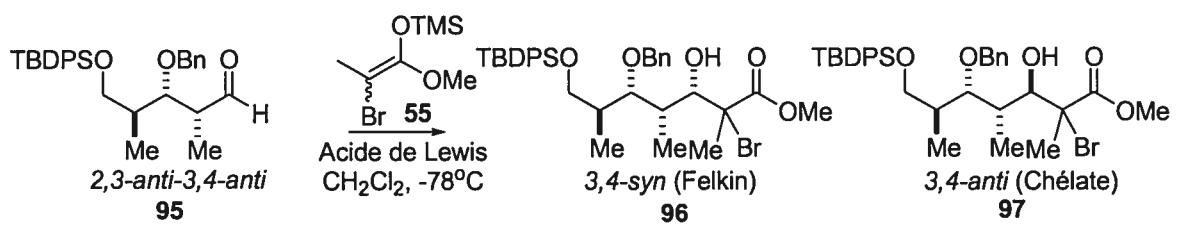
**Schéma 26: Synthèse de l'aldéhyde **95** ayant un groupement protecteur TBDPS sur l'alcool primaire.**



La réaction de l'aldéhyde **95** avec le BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> fonctionne très bien et nous permet d'identifier un des produits d'aldolisation Felkin-Anh (entrée 1, tableau 11). Avec l'entrée 2, nous voulions vérifier l'utilisation de 1.1 équivalent de TiCl<sub>4</sub> dans l'aldolisation car un nouveau groupement protecteur se trouvait sur l'alcool primaire. Le groupement TBDPS ne supporte pas les conditions réactionnelles car une grande quantité de la lactole a été récupérée. Par la suite, à l'entrée 3, l'utilisation de 1.1 équivalent de TiCl<sub>3</sub>(OiPr) devrait être suffisant pour mener à la formation de **97** comme seulement deux sites basiques nécessaires pour la formation d'un chélate sont disponibles. La réaction était très longue et aucun produit d'aldolisation n'est observé sur le spectre du RMN <sup>1</sup>H du produit brute. Finalement, dans les conditions optimisées avec 2.5 équivalents d'acide de Lewis, la réaction de Mukaiyama n'est pas propre et une quantité

de produit déprotégé est récupéré. Donc, un mélange de diastéréoisomères avec un faible rendement est observé. Afin de confirmer le ratio mentionné, la réduction radicalaire a été effectuée sur le mélange dans les conditions optimisées selon l'effet endocyclique et un ratio d'environ 2 : 1 est encore observé, confirmant le ratio de la réaction précédente. Ces résultats supposent que l'espèce tridentate **D** suggéré au schéma 25 soit nécessaire afin d'obtenir un excellent ratio en faveur du produit 3,4-*anti*.

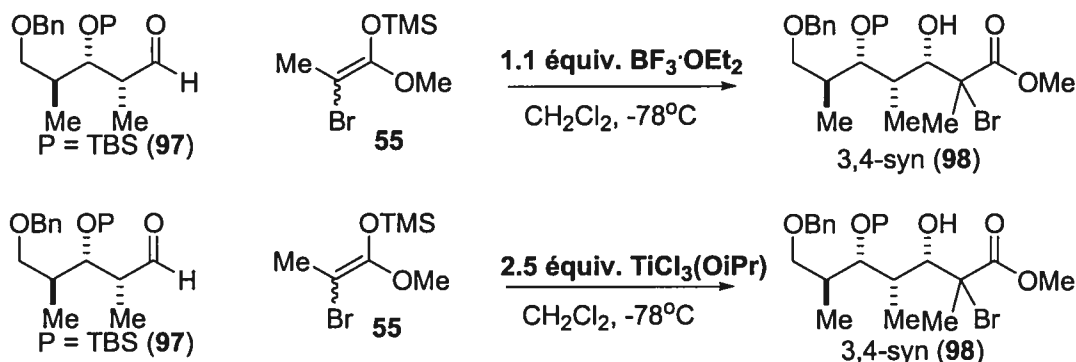
**Tableau 12:** Réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti* ayant un groupement TBDPS sur l'alcool primaire avec divers acides de Lewis.

|  |   |                               |                        |
|--|---|-------------------------------|------------------------|
| Entrée   | Acide de Lewis<br>(équivalent)          | Ratio<br>96 : 97 <sup>a</sup> | Rendement <sup>b</sup> |
| 1  | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.2) | >20 : 1                       | 79 % <sup>c</sup>      |
| 2  | TiCl <sub>4</sub> (1.1)                 | n.d.                          | n.d. <sup>d, e</sup>   |
| 3  | TiCl <sub>3</sub> (OiPr) (1.1)          | n.d.                          | n.d. <sup>d, f</sup>   |
| 4  | TiCl <sub>3</sub> (OiPr) (2.5)          | 1 : 2                         | 38 % <sup>d</sup>      |

<sup>a</sup> Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Rendements des produits isolés. <sup>c</sup> Aldéhyde **95** (0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est traité préalablement avec l'éther d'énol bromé **55** (1.3 équiv) à -78°C suivi du BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. <sup>d</sup> Aldéhyde **95** (0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a été précomplexé à -78°C avec l'acide de Lewis suivi de l'addition de l'éther d'énol bromé **55** (1.3 équiv). <sup>e</sup> Dégradation de la molécule. <sup>f</sup> Produit de départ majoritairement récupéré.

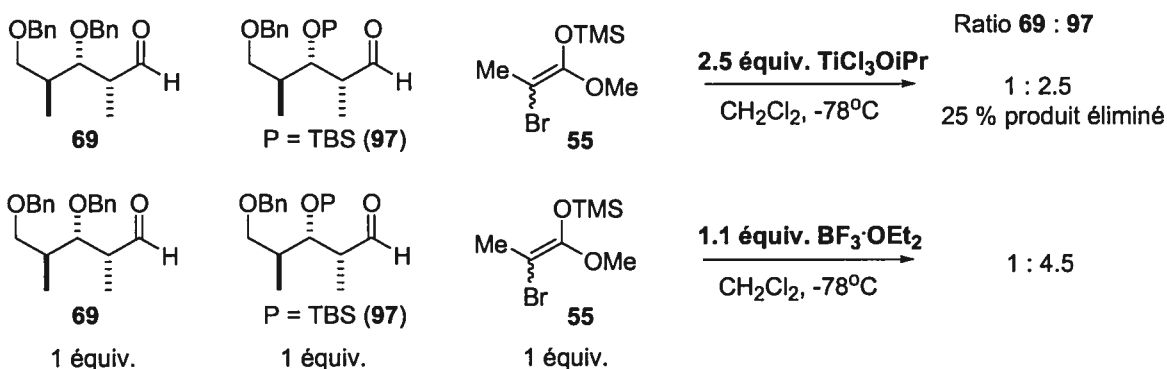
Par la suite, une étude des cinétiques de ces réactions a été tentée en mettant en compétitivité une quantité équimolaire d'aldéhyde **69**, d'aldéhyde **97** et d'éther d'énol silylé **55**. L'aldéhyde **97** possède un groupement empêchant la chélation, réagissant donc via un biais Felkin-Anh. Ce dernier est synthétisé à partir de l'ester **59** par une protection de l'alcool secondaire à l'aide de TBSOTf et d'une transformation de l'ester en aldéhyde. En faisant cette expérience, le ratio d'aldéhyde déterminé sur le RMN <sup>1</sup>H du mélange brute indiquerait quel chemin mécanistique réagit le rapidement.

**Schéma 27: Réaction d'aldolisation de Mukaiyama de l'aldéhyde 97**



Le schéma 27 démontre l'obtention sélective du produit 3,4-syn 98 avec le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , permettant ainsi l'identification d'un des deux diastéréoisomères Felkin-Anh. Avec 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ , le substrat O-TBS a mené à la formation sélective du même produit obtenu selon le contrôle Felkin-Anh indiquant ainsi qu'une étude cinétique était possible. Lors des réactions de compétition, en s'attardant aux signaux caractéristiques de l'aldéhydes dans les RMN  $^1\text{H}$  des brutes réactionnels, un ratio de 2.5 : 1 en faveur de l'aldéhyde 97 par rapport à 69 a été noté, indiquant que la Cram-chélate réagit plus rapidement que le Felkin-Anh (voir schéma 28). Par contre, une quantité significative de produit  $\alpha,\beta$ -insaturé est aussi observée (voir schéma 20, équation 2). En parallèle, afin de s'assurer de la signification de ces résultats, nous avons effectué la même réaction avec le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Dans cette réaction contrôle, un ratio d'environ 1 : 1 doit être observé car les deux aldéhydes, de structures semblables, devraient réagir à des vitesses similaires lors de la réaction Felkin-Anh. Malheureusement, un ratio de 4 : 1 a été observé en faveur de l'aldéhyde 97. Ce résultat signifie que l'aldéhyde 97 est intrinsèquement différent, sûrement du à l'encombrement stérique relié au TBS, et qu'une étude cinétique afin de vérifier si le chemin Cram-chélate plus rapide que le chemin Felkin-Anh n'est pas concluante.

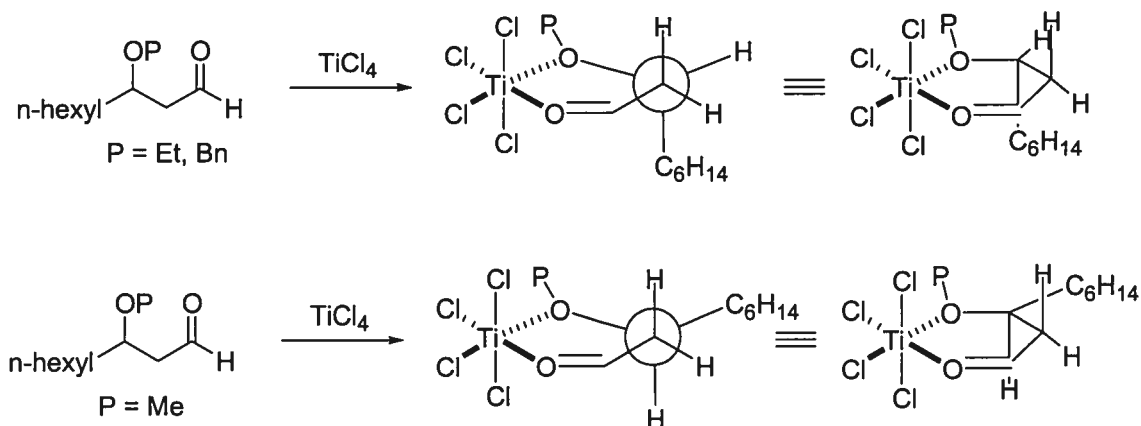
**Schéma 28: Réactions de compétition entre l'aldéhyde 69 et 97 afin de comparer la vitesse entre les chemins réactionnels Felkin-Anh et Cram-chélate.**



#### 2.4.2. Effet de l'encombrement du groupement protecteur sur l'alcool secondaire

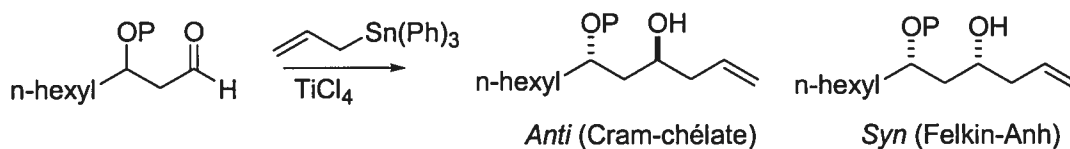
Il est important de revenir sur les résultats illustrés aux entrées 2 et 6 du tableau 10 afin d'expliquer la différence entre les ratios obtenus selon le groupement protecteur. Keck a effectué une analyse très intéressante de l'impact du groupement protecteur dans les additions d'allylstannanes sur différents aldéhydes.<sup>52b</sup> La figure 5 démontre que la conformation des chélates en solution dépend du choix du substituant sur l'hydroxyle des aldéhydes illustrés. Ses investigations spectroscopiques démontrent qu'en changeant simplement le groupement protecteur par un méthyle, la conformation préférée du chélate change dramatiquement. L'effet stérique résultant de la nature du groupement protecteur est donc très important dans la détermination de la conformation préférée du chélate en solution.

**Figure 5: Structures proposées des intermédiaires impliqués avec le  $\text{TiCl}_4$  selon le groupement protecteur.**



Lorsque les substituants sont plus volumineux (éthyle, benzyle, ...), la conformation **A** est préférée. Dans ce cas-ci, la chaîne alkyle se positionne le plus éloigné possible du groupement protecteur afin de minimiser les interactions stériques. La chaîne alkyle en position pseudoaxiale bloque ainsi efficacement la face d'attaque inférieure pour mener à d'excellentes sélectivités (voir tableau 13, entrée 2 et 3). Par contre, lorsque le groupement protecteur est petit (Me), le groupement n-hexyle qui est plus gros se place en position équatoriale. Donc, ce dernier libère plus la face inférieure et une sélectivité plus faible est observée (voir tableau 13, entrée 1).

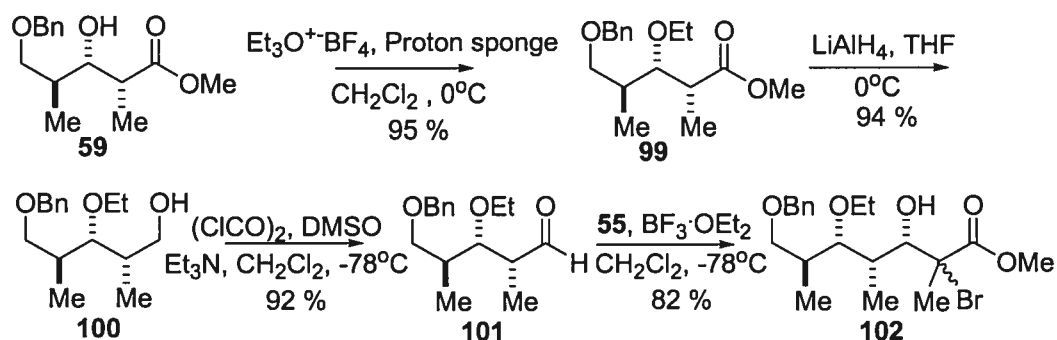
**Tableau 13: Effet du groupement protecteur sur l'alcool en position  $\beta$  lors d'addition d'allylstannanes.**



| Entrée | Groupement protecteur (P) | Ratio <i>anti</i> : <i>syn</i> | Rendement |
|--------|---------------------------|--------------------------------|-----------|
| 1      | Me                        | 3.8 : 1                        | n.d.      |
| 2      | Et                        | 61 : 1                         | n.d.      |
| 3      | Bn                        | 96 : 1                         | n.d.      |

Afin de vérifier si ce phénomène était aussi observé dans notre cas, la synthèse de l'aldéhyde avec un groupement éthyle a été effectuée. Pour synthétiser l'aldéhyde désiré **101**, le groupement hydroxyle secondaire de l'alcool **59** a été protégé à l'aide du  $\text{Et}_3\text{OBF}_4$  en présence de la base encombré Proton Sponge® dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pour conduire à la formation du produit éthylé **99** (schéma 29). La réduction de l'ester en alcool **100** a été effectuée avec le  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF avec un rendement de 94 %. Ce dernier a été transformé pour donner l'aldéhyde **101** selon la procédure décrite par Swern et a été utilisée dans la réaction de Mukaiyama sans purification additionnelle. La réaction avec le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  nous a permis d'identifier un des produits de Mukaiyama **102** sous contrôle Felkin-Anh.

**Schéma 29: Synthèse de l'aldéhyde modèle 2,3-syn-3,4-anti 103.**



Les résultats obtenus sont très similaires à ceux décrits par Keck. Avec le méthyle comme groupement protecteur, une sélectivité de 3 : 1 est obtenue en faveur du produit 3,4-*anti* et une sélectivité impressionnante de >20 : 1 est observée avec les groupements protecteurs plus volumineux, soit éthyle et benzyle (voir tableau 14, entrée 2 et 3). Évidemment, ces ratios ont été prouvés en effectuant une réduction radicalaire hautement stéréosélective, les mêmes ratios étant obtenus pour cette réaction que la précédente. Ces résultats supposent que l'utilisation d'un groupement protecteur plus volumineux permet une meilleure induction car, afin de minimiser les interactions stériques entre ce groupement et la chaîne alkyle, le méthyle se positionne de façon à bloquer plus efficacement une des faces d'attaque. Cette hypothèse demeure à confirmer et des études supplémentaires (RMN basse température, modélisation moléculaire,...) sur ce phénomène sont à l'étude.



**Tableau 14:** Effet du groupement protecteur sur l'alcool en position  $\beta$  lors de réactions d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti*.

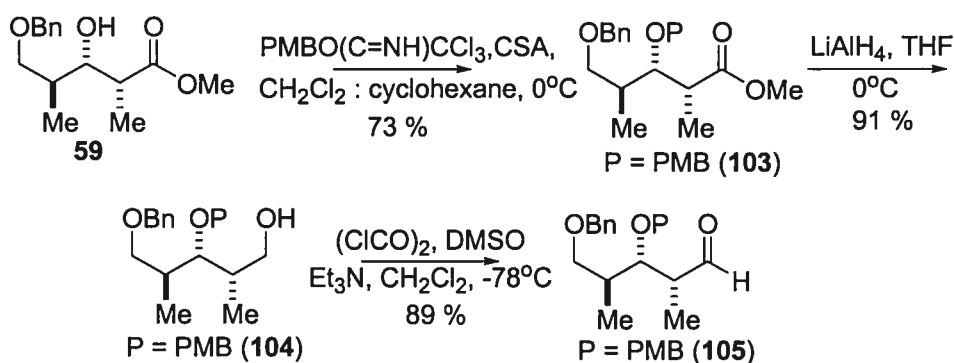
| Entrée | Aldéhyde     | Ratio<br><i>anti</i> : <i>syn</i> <sup>a</sup> | Rendement <sup>b</sup> |
|--------|--------------|--|------------------------|
| 1      | 74 (P = Me)  | 3 : 1  | 70 % <sup>c</sup>      |
| 2      | 101 (P = Et) | >20 : 1  | 75 % <sup>c</sup>      |
| 3      | 69 (P = Bn)  | >20 : 1  | 77 % <sup>c</sup>      |

<sup>a</sup> Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Rendements des produits isolés. <sup>c</sup> Aldéhyde 69, 74 ou 101 (0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a été précomplexé à -78°C avec l'acide de Lewis suivi de l'addition de l'éther d'énol bromé 55 (1.3 équiv).

## 2.5. Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama à partir du motif 2,3-*syn*-3,4-*anti* avec le groupement protecteur *p*-méthoxybenzyle (-PMB) sur l'alcool secondaire.

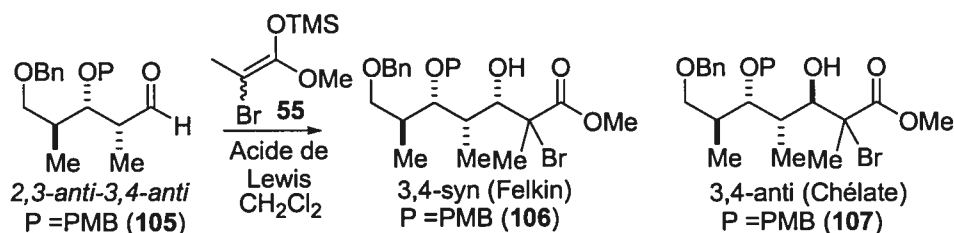
Nous voulions tester à présent si un groupement protecteur de type *p*-méthoxybenzyle pouvait être utilisé dans les conditions de contrôle Cram-chélate. Ceci aurait comme avantage synthétique qu'un groupement protecteur pourrait être clivé sélectivement en présence de l'autre. Urpì a démontré que l'utilisation d'un alcool secondaire protégé par un para-méthoxybenzyle avec le TiCl<sub>3</sub>(OiPr) était possible lors de réaction d'aldolisation d'addition d'énolate de titane dérivé de cétones chirales sur divers aldéhydes.<sup>63</sup>

**Schéma 30: Synthèse de l'aldéhyde 2,3-syn-3,4-anti 105.**



Le schéma 30 décrit la synthèse de l'aldéhyde **105** qui consiste premièrement à protéger le groupement hydroxyle en C-3 avec le groupement protecteur para-méthoxybenzyle. L'utilisation de trichloroacétamidate de *p*-méthoxybenzyle et d'une quantité catalytique d'acide camphoresulfonique (CSA) en présence de **59** dans un mélange de cyclohexane : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 : 1) mène à la formation de l'ester protégé **103** avec un rendement de 73 %. L'ester a été ensuite réduit en l'alcool **104** avec le LiAlH<sub>4</sub> dans le THF. Finalement, ce dernier a été oxydé en aldéhyde **105** selon la procédure décrite par Swern et a été utilisé dans la réaction de Mukaiyama sans purification.

**Tableau 15: Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama à partir du motif 2,3-syn-3,4-anti avec le groupement protecteur *p*-méthoxybenzyle (-PMB) sur l'alcool secondaire.**



| Entrée | Acide de Lewis<br>(équivalent)          | Ratio<br>107 : 108 <sup>a</sup> | Rendement <sup>b</sup> |
|--------|---|---------------------------------|------------------------|
| 1      | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.2) | >20 : 1                         | 91 % <sup>c</sup>      |
| 2      | TiCl <sub>3</sub> (OiPr) (2.5)          | n.d.                            | n.d. <sup>d, e</sup>   |

<sup>a</sup> Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Rendements des produits isolés. <sup>c</sup> Aldéhyde **105** (0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est traité préalablement avec l'éther d'énol bromé **55** (1.3 équiv) à -78°C suivi du BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. <sup>d</sup> Aldéhyde **105** (0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a été précomplexé à -78°C avec l'acide de Lewis suivi de l'addition de l'éther d'énol bromé **55** (1.3 équiv). <sup>e</sup> Dégradation de la molécule.

Le contrôle Felkin-Anh avec le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  pour donner **107** a été obtenu très sélectivement avec un bon rendement (entrée 1, tableau 15). Malheureusement, l'addition de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  sur l'aldéhyde **106** a dégradé immédiatement l'aldéhyde, aucun produit d'aldolisation a été récupéré. Le groupement protecteur PMB étant très labile aux conditions acides, des efforts supplémentaires avec le substrat **106** n'ont pas été poursuivis.

## Chapitre 2

### Réduction radicalaire

#### 1. Revue de la littérature

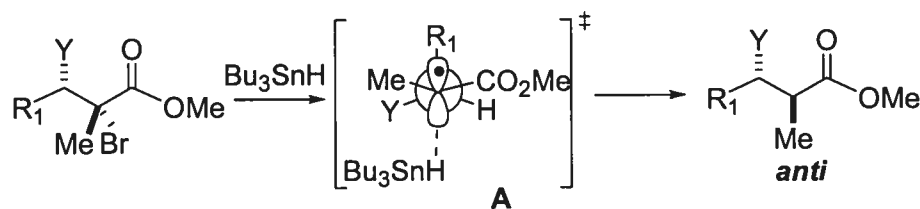
##### 1.1. Historique

Depuis la découverte de Gomberg du radical stable triphénylméthyle il y a plus d'un siècle, un intérêt croissant pour les radicaux libres a été observé.<sup>64</sup> Les premiers exemples de contrôle de la stéréochimie lors de réactions d'addition sur des radicaux acycliques n'ont été reportés que vers la fin des années 80.<sup>65</sup> En 1990, notre groupe a publié un exemple intéressant de stéréocontrôle lors d'une réaction impliquant un intermédiaire radicalaire acylique.<sup>25</sup> Par la suite, dans un ouvrage collectif, Porter, Giese et Curran se sont attardés sur les phénomènes expliquant le stéréocontrôle de radicaux libres dans des substrats acycliques.<sup>21</sup>

##### 1.2. Système radicalaire acyclique

L'obtention de ratios élevés pour un isomère est difficile dans des réactions diastéréosélectives sous contrôle cinétique impliquant des molécules acycliques.<sup>66</sup> La flexibilité de ces molécules implique que plusieurs états de transition d'énergies similaires sont possibles, menant ainsi à de mauvaises sélectivités. Une minimisation de cette flexibilité conformationnelle peut être effectuée en formant des cycles temporaires à l'aide d'acide de Lewis. De cette façon, les effets électroniques et stériques associés avec le (ou les) centre(s) stéréogène(s) de la molécule peuvent être optimisés afin de favoriser un état de transition. La complexation de métaux avec les sites basiques diminue le degré de rotation libre des espèces intermédiaires acycliques, augmentant ainsi la différence entre les énergies des états de transition. Les premiers exemples de l'utilisation d'acide de Lewis dans des réactions diastéréosélectives impliquant des espèces radicalaires ont été effectués dans notre laboratoire.<sup>67</sup>

**Tableau 16: Ratio obtenu lors de réduction radicalaire d' $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters avec l'hydrure de tributylétain**



| Entrée | R <sub>1</sub> | Y   | Ratio <i>anti</i> : <i>syn</i> |
|--------|----------------|-----|--------------------------------|
| 1      | Ph             | OMe | 32 : 1                         |
| 2      | Ph             | F   | 20 : 1                         |
| 3      | Ph             | Me  | 2 : 1                          |
| 4      | Et             | OMe | 1.5 : 1                        |
| 5      | iPr            | OMe | 8 : 1                          |
| 6      | tBu            | OMe | 21 : 1                         |

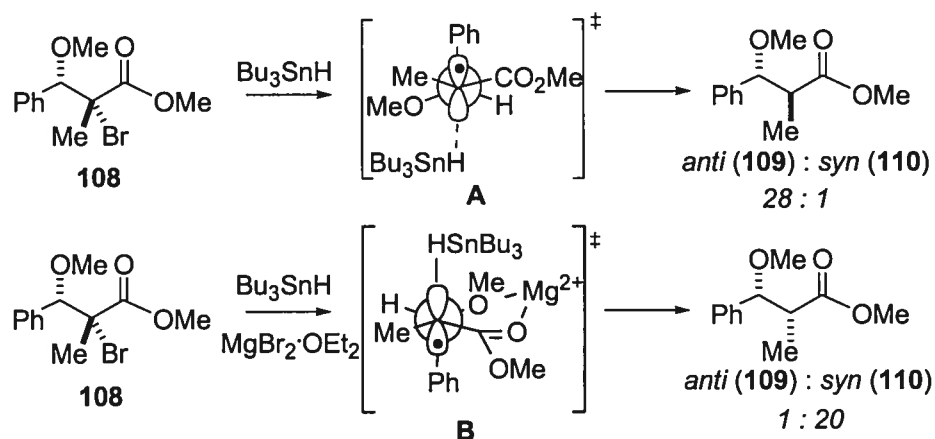
Notre groupe s'est particulièrement intéressé à la réactivité d'un radical adjacent à un ester et à un groupement électroattracteur (comme un hydroxyle) pouvant subir une réduction par transfert d'hydrogène de façon hautement stéréosélective. Ces radicaux proviennent du clivage homolytique d'un lien carbone halogénure ou phénylsélénure. Le tableau 16 illustre des réactions de transfert d'hydrogène de  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters, en absence d'acide de Lewis, menant à des sélectivités impressionnantes favorisant l'isomère *anti*.<sup>25, 68</sup> L'issue stéréochimique de cette réaction est rationalisée par l'état de transition **A**. Les éléments de contrôle suggérés concernent l'état de transition **A** sont la minimisation de l'effet allylique-1,3, la répulsion dipôle-dipôle ainsi que l'effet stabilisant par hyperconjugaison du lien C-R<sub>1</sub> placé de façon orthogonale au radical. Donc, l'attaque de l'hydrure d'étain s'effectue par la face inférieure, minimisant ainsi les interactions stériques entre le réactif et le substrat radicalaire.

L'effet de la minimisation du moment dipolaire intramoléculaire a été démontré en modifiant le substituant Y. Comme le démontre les entrées 1 à 3, avec des groupements hétéroatome comme OMe et F, de bons ratios sont observés tandis que la présence d'un groupement comparable au niveau stérique comme le méthyle diminue grandement la sélectivité.<sup>68a</sup> De plus, l'impact stérique relié au substituant en position  $\beta$  est illustré dans les entrées 4 à 6. En effet, en augmentant le caractère stabilisant par hyperconjugaison de R<sub>1</sub> (de Et à *t*Bu), une augmentation significative du ratio en faveur du produit *anti* est observée.<sup>68a</sup> L'importance de l'effet allylique-1,3 a aussi été démontrée.<sup>69</sup> Le radical généré en  $\alpha$  de l'ester est délocalisé dans ce dernier ayant comme conséquence de positionner les carbones C-1 et C-2 dans un même plan. Le plus petit substituant, soit l'hydrogène, se place dans ce plan afin de minimiser l'effet allylique-1,3. Lorsque l'ester est remplacé par des groupements CONR<sub>2</sub> ou COR de bonnes sélectivités sont observées tandis qu'un groupement CN conduit à de mauvais ratio.<sup>70</sup>

### 1.3. Effet Endocyclique

La réduction radicalaire du bromure **108** dans les conditions classiques mène sélectivement au produit *anti* **109** via l'état de transition **A**. En se basant sur ce modèle, il était possible de croire que l'ajout d'acide de Lewis pourrait renverser la sélectivité faciale en augmentant la préférence pour l'état de transition **B** du schéma 31. Le réactif attaquerait sur la face supérieure dans ce cas-ci. En effet, la réduction du bromure tertiaire **108** avec l'hydrure de tributylétain en présence du MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> permet la synthèse sélective de l'isomère *syn* **110** avec d'excellentes diastéréosélectivités.<sup>71</sup> L'expression de *l'effet endocyclique* est utilisée pour décrire cette sélectivité impressionnante lorsque le radical est trappé à l'intérieur cycle temporaire formé. La présence d'un chélate bidentate dans les réactions radicalaires est supportée par des études RMN <sup>13</sup>C avec les précurseurs radicalaires.<sup>72</sup>

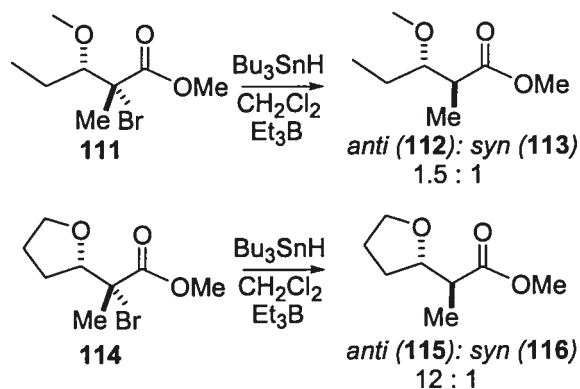
**Schéma 31: Effet d'un additif dans la réduction radicalaire d' $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters avec l'hydruire de tributylétain – Effet endocyclique.**



#### 1.4. Effet Exocyclique

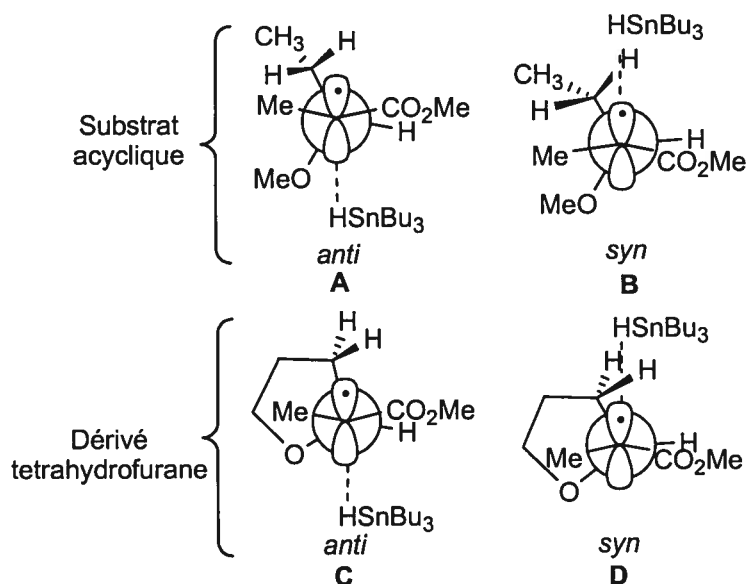
Notre groupe a aussi démontré que la discrimination faciale du radical pouvait être significativement augmentée en liant les groupements du centre stéréogène responsable de la diastéréosélectivité.<sup>73</sup> La réduction radicalaire par transfert d'hydrogène du substrat acylique 111 dans le schéma 32 donne une sélectivité faible, tandis que son dérivé tétrahydrofuranne 114 donne un ratio de 12 : 1 en faveur du produit *anti* 115. En reliant les groupements méthoxy et éthyle pour former un cycle, l'attaque du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  par la face supérieure semble être plus difficile.

**Schéma 32: L'effet exocyclique : augmentation du ration en faveur du produit *anti***



Le terme utilisé afin de décrire l'impact de cycle en  $\alpha$  du radical est *l'effet exocyclique*. Les états de transition, illustrés dans le schéma 33, pour expliquer ce phénomène sont rationalisés à partir des données expérimentales observées.<sup>73</sup> Le modèle **A** tient compte de la minimisation énergétique de l'état de transition selon les facteurs stériques et électroniques décrits auparavant (état de transition **A**, tableau 16). Le modèle **B**, quant à lui, est proposé comme étant l'état de transition menant au produit *syn*. Les réactions radicalaires sont généralement définies par des états de transition précoces<sup>74</sup> et les modèles **A** et **B** devraient donc être similaires à la conformation préférentielle de l'état fondamental. La formation du produit majoritaire provient d'une attaque de l'hydrure de tributylétain sur la face supérieure du radical. Comme un ratio *anti* : *syn* de 1.5 : 1 est observé pour le substrat acyclique **111**, la différence d'énergie entre les états de transition **A** et **B**, c'est-à-dire entre un attaque sur la face inférieure ou supérieure, est faible. La facilité de l'attaque faciale supérieure suggère que le rotamère favorisé est celui qui place la chaîne alkyle le plus loin du radical, maximisant ainsi la possibilité d'attaque de l'hydrure d'étain sur le site réactif.

**Schéma 33: Différents états de transition expliquant l'effet exocyclique**





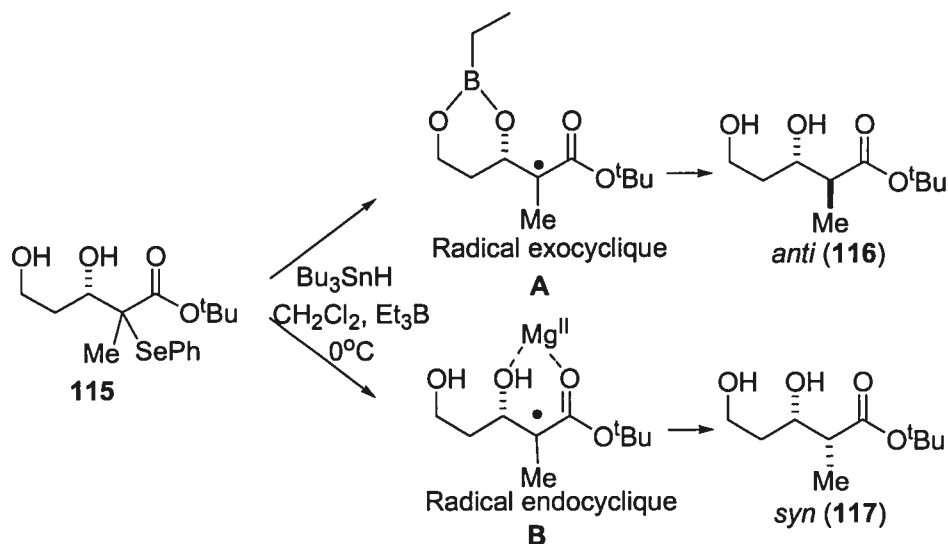
Le scénario change considérablement lorsque les groupements éthyle et OMe sont liés pour donner le dérivé tétrahydrofuranne **114**. Malgré le changement structural faible de la molécule (perte de deux protons, addition d'un lien C-C), une augmentation faciale significative est notée. La différence entre l'énergie des états de transition **A** et **C** menant au produit majoritaire est difficile à expliquer. Cette préférence *anti* du radical exocyclique peut s'expliquer plutôt par une plus grande déstabilisation de l'état de transition menant au produit minoritaire (*syn*) par rapport au substrat acyclique. La rigidité conformationnelle du radical provenant du dérivé tétrahydrofuranne **114** oblige un des hydrogènes sur le C-4 à se positionner au-dessus de la face supérieure et ainsi d'augmenter les interactions stériques avec le réactif. Donc, la différence d'énergie entre les **C** et **D** est plus grande que celle entre **A** et **B**, ce qui est rationalisé par une augmentation du ratio (12:1 vs 1.5:1) lors de réduction radicalaire de substrat plaçant le cycle en position  $\alpha$  du radical.

### 1.5. Stratégie développée à l'aide des effets endocycliques et exocycliques

Les résultats obtenus avec le dérivé **114** nous ont inspiré pour designer de nouvelles stratégies impliquant la formation de dérivés cycliques. Une hypothèse intéressante était de vérifier la possibilité d'utiliser un acide de Lewis afin de rigidifier de façon temporaire le radical acyclique. Dans les conditions classiques de réduction radicalaire, le diol phényle-séléné **115** démontre une légère sélectivité *syn* (entrée 1, tableau 17). Ce faible ratio est rationalisé par un état de transition similaire à celui de l'effet endocyclique dans lequel il y aurait l'établissement d'un pont hydrogène entre l'alcool secondaire et le carbonyle.<sup>26</sup> Par contre, lorsque qu'une quantité stœchiométrique de Et<sub>3</sub>B est utilisée, la création d'un cycle temporaire entre le bore et les deux oxygènes avant le transfert d'hydrogène renverse la diastéréosélectivité en faveur du produit *anti* **116**. Le boronate **A** a été isolé et caractérisé par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H et du <sup>11</sup>B.<sup>26</sup> Alternativement, l'addition d'un excès de MgBr<sub>2</sub>OEt<sub>2</sub> avant l'addition de l'hydrure de tributylétain a favorisé la formation d'un complexe bidentate avec l'oxygène de l'ester et l'alcool afin de donner sélectivement le produit *syn* **117** via l'effet endocyclique (voir état de

transition **B**). Donc, à partir d'un même substrat, il est possible, par un choix judicieux de l'acide de Lewis, de prédire l'issue de la stéréochimie de la réduction radicalaire.<sup>26</sup>

**Tableau 17: Ratio diastéréosélectif lors de la complexation d'acide de Lewis avec les radicaux 3,5-bis-hydroxyesters.**

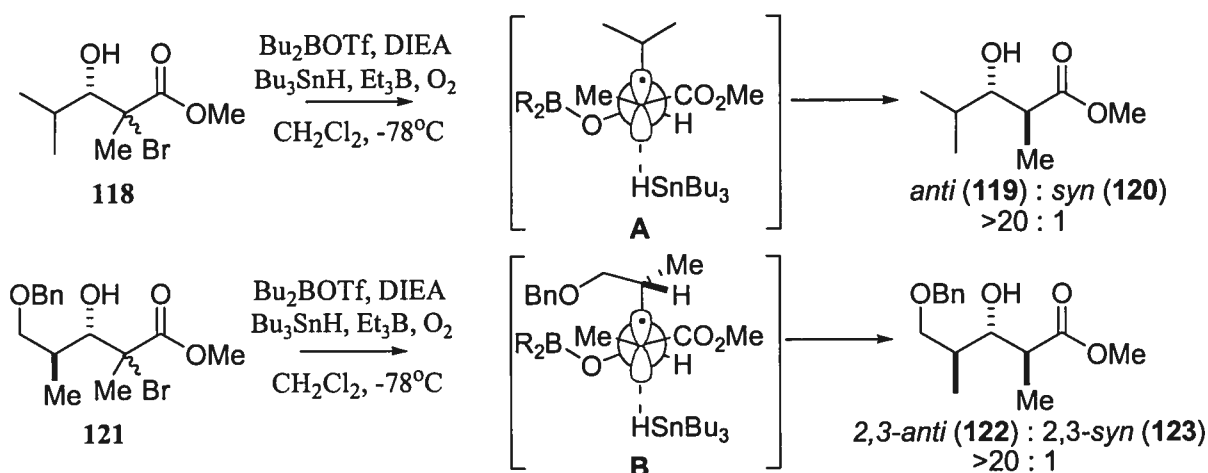


| Entrée | Additif                                       | <i>anti</i> : <i>syn</i> | Rendement |
|--------|---|--------------------------|-----------|
| 1      | Aucun   | 1 : 2                    | 79 %      |
| 2      | Et <sub>3</sub> B (1.3 éq.)                   | 20 : 1                   | 90 %      |
| 2      | MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (5.0 éq.) | 1 : 51                   | 80 %      |

La stratégie avec les 1,3-diols nous a inspiré pour l'élaboration de la synthèse des motifs propionates de type stéréotriade à partir d'une séquence de réaction de Mukaiyama et de réduction radicalaire. Récemment, des résultats intéressants nous ont permis de mieux comprendre les mécanismes réactionnels concernant les réactions radicalaire en présence de bore. Lors de la réduction de l' $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyester **118** avec un acide de Lewis dérivé du bore, un ratio de >20 : 1 en faveur du produit *anti* a été obtenu (état de transition **A**). Ceci indique que la chaîne isopropyle est suffisamment encombrée pour favoriser l'état de transition proposé en forçant le rotamère à bloquer la face supérieure. De plus, un effet électronique de stabilisation est accru par l'augmentation du pouvoir  $\sigma$ -donation dans l'orbital *p* du radical. Donc, lors de la réduction de **121**, même si le bore ne chélate pas l'oxygène de la fonction éther tel qu'illustré dans l'état de transition

**B** du schéma 34, nous observons un ratio de  $>20 : 1$  en faveur du produit *anti* **122**. À ce jour, nous croyons que le bore joue plutôt le rôle de groupement protecteur temporaire, prévenant ainsi un pont H entre l'alcool secondaire et le carbonyle. Des études électroniques sur l'impact de la formation d'un borinate dans les réductions radicalaire sont en cours.

**Schéma 34: Impact de l'acide de Lewis de bore lors de réduction radicalaire sur divers  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters**

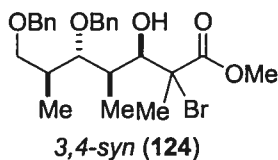
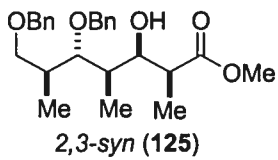
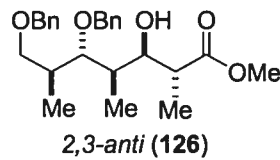
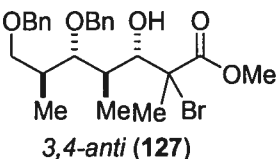
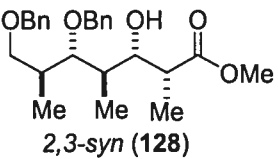
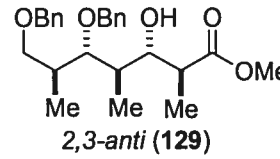


## 2. Optimisation de la réduction radicalaire

Tel qu'illustré dans le schéma 10, nous avons synthétisé les 4 motifs de type stéréotriade à l'aide de la stratégie des acides de Lewis dans les réductions radicalaires. Le tableau 18 démontre le potentiel itératif de la méthodologie avec le propionate dérivé de la série 2,3-*anti*-3,4-*anti*.<sup>53</sup> L'utilisation du  $\text{AlMe}_3$  pour former les produits 2,3-*syn* **125** et **128** s'est avéré un choix judicieux. Ce dernier, tout aussi efficace que les acides de Lewis de magnésium, est plus simple à manipuler. Par contre, des doutes sur la formation d'un chélate entre les oxygènes C-3 et C-5 pour avoir un contrôle exocyclique était envisagés. L'intermédiaire cyclique dans le cas de la séquence itérative aurait trois substituants et pourrait donc concurrencer avec le chemin endocyclique. Comme un ratio de  $>20 : 1$  en faveur des produits *anti* **126** et **129** est observé, les éléments de contrôle de

la voie acyclique suffisent pour dicter l'issue stéréosélectif de la réaction. Le borinate n'a aucune affinité avec l'oxygène du carbonyle. Les 4 polypropionates stéréopentades dérivés de l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*anti* **64** ont été obtenus sélectivement et avec de bons rendements.<sup>53</sup>

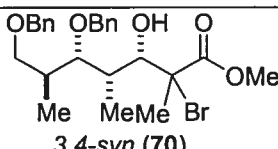
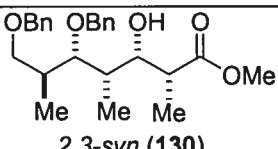
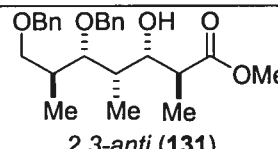
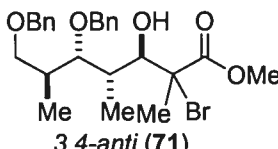
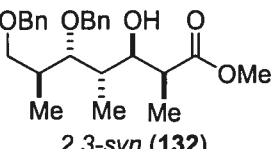
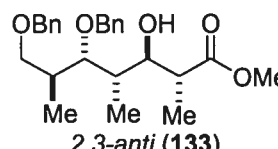
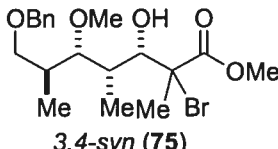
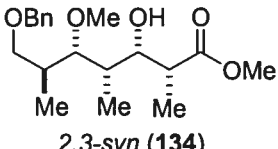
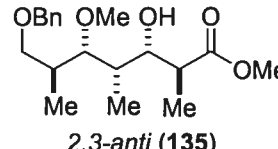
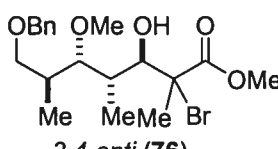
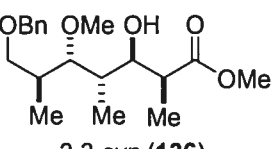
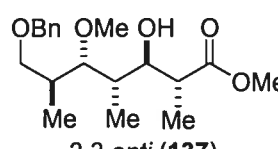
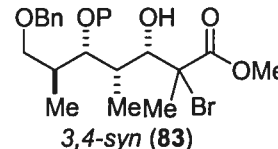
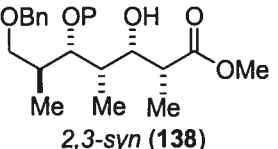
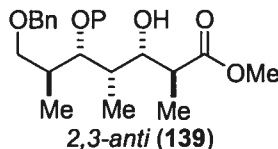
**Tableau 18:** Réduction radicalaire sur les  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters obtenus de la séquence itérative sur l'aldéhyde 2,3-*anti*-3,4-*anti*.<sup>a</sup>

| <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>3,4-<i>syn</i> (<b>124</b>)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Acide de Lewis<br/>↓<br/>Bu<sub>3</sub>SnH, Et<sub>3</sub>B,<br/>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>2,3-<i>syn</i> (<b>125</b>)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>2,3-<i>anti</i> (<b>126</b>)</p> </div> </div>     |                      |   |                        |
|--|----------------------|---|------------------------|
| Entrée   | Acide de Lewis       | Ratio <i>syn</i> : <i>anti</i> <sup>b</sup> | Rendement <sup>c</sup> |
| 1  | AlMe <sub>3</sub>    | >20 : 1                                     | 77 %                   |
| 2  | Bu <sub>2</sub> BOTf | 1 : >20                                     | 70 % <sup>d</sup>      |
| <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>3,4-<i>anti</i> (<b>127</b>)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Acide de Lewis<br/>↓<br/>Bu<sub>3</sub>SnH, Et<sub>3</sub>B,<br/>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>2,3-<i>syn</i> (<b>128</b>)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>2,3-<i>anti</i> (<b>129</b>)</p> </div> </div> |                      |   |                        |
| 3  | AlMe <sub>3</sub>    | >20 : 1                                     | 76 %                   |
| 4  | Bu <sub>2</sub> BOTf | 1 : >20                                     | 85 % <sup>d</sup>      |

<sup>a</sup> Les substrats **124** ou **127** (0.1 M) ont été prétraités avec l'acide de Lewis approprié suivi de Bu<sub>3</sub>SnH (1.5 ou 1.8 équiv) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à -78°C. L'addition d'air et de Et<sub>3</sub>B (0.2 équiv) tous les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. <sup>b</sup> Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup> Rendements des produits isolés. <sup>d</sup> *i*Pr<sub>2</sub>NEt (1.5 équiv) a été ajouté au mélange réactionnel avant l'acide de Lewis.

Dans le cas des  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters dérivés de l'ester 2,3-*syn*-3,4-*anti* **59**, d'excellents résultats ont aussi été obtenus. Une précomplexation du précurseur radicalaire avec un excès de AlMe<sub>3</sub> permet le contrôle endocyclique afin de donner le produit ayant une relation 2,3-*syn*. Les entrées 1, 3, 5, 7 et 9 du tableau 19 témoignent de l'efficacité surprenante de cette dernière avec des ratios impressionnants de >20 : 1 en faveur du polypropionate désiré, qu'importe le groupement protecteur présent sur l'hydroxyle en C-5.

**Tableau 19: Réduction radicalaire sur les  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters obtenus de la séquence itérative sur l'aldéhyde 2,3-*syn*-3,4-*anti*.<sup>a</sup>**

| Entrée   | Acide de Lewis  | Ratio <i>syn</i> : <i>anti</i> <sup>b</sup>  | Rendement <sup>c</sup>   |
|--|---|--|--|
|  <p>3,4-<i>syn</i> (70)</p>               | <p>Acide de Lewis<br/> <math>\xrightarrow{\text{Bu}_3\text{SnH, Et}_3\text{B, CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}}</math></p> |  <p>2,3-<i>syn</i> (130)</p>               |  <p>2,3-<i>anti</i> (131)</p>               |
| 1  | $\text{AlMe}_3$   | >20 : 1  | 84 %   |
| 2  | $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  | 1 : >20  | 90 % <sup>d</sup>  |
|  <p>3,4-<i>anti</i> (71)</p>              | <p>Acide de Lewis<br/> <math>\xrightarrow{\text{Bu}_3\text{SnH, Et}_3\text{B, CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}}</math></p> |  <p>2,3-<i>syn</i> (132)</p>               |  <p>2,3-<i>anti</i> (133)</p>               |
| 3  | $\text{AlMe}_3$   | >20 : 1  | 83 %   |
| 4  | $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  | 1 : >20  | 89 % <sup>d</sup>  |
|  <p>3,4-<i>syn</i> (75)</p>              | <p>Acide de Lewis<br/> <math>\xrightarrow{\text{Bu}_3\text{SnH, Et}_3\text{B, CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}}</math></p> |  <p>2,3-<i>syn</i> (134)</p>              |  <p>2,3-<i>anti</i> (135)</p>              |
| 5  | $\text{AlMe}_3$   | >20 : 1  | 79 %   |
| 6  | $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  | 1 : >20  | 83 % <sup>d</sup>  |
|  <p>3,4-<i>anti</i> (76)</p>            | <p>Acide de Lewis<br/> <math>\xrightarrow{\text{Bu}_3\text{SnH, Et}_3\text{B, CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}}</math></p> |  <p>2,3-<i>syn</i> (136)</p>             |  <p>2,3-<i>anti</i> (137)</p>             |
| 7  | $\text{AlMe}_3$   | 12 : 1   | 72 %   |
| 8  | $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  | 1 : >20  | 95 % <sup>d</sup>  |
|  <p>3,4-<i>syn</i> (83)<br/>P = MOM</p> | <p>Acide de Lewis<br/> <math>\xrightarrow{\text{Bu}_3\text{SnH, Et}_3\text{B, CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}}</math></p> |  <p>2,3-<i>syn</i> (138)<br/>P = MOM</p> |  <p>2,3-<i>anti</i> (139)<br/>P = MOM</p> |
| 9  | $\text{AlMe}_3$   | >20 : 1  | 84 %   |
| 10   | $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  | 1 : >20  | 78 % <sup>d</sup>  |

<sup>a</sup> Les substrats 70, 71, 75, 76 ou 83 (0.1 M) ont été prétraités avec l'acide de Lewis approprié suivi de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (1.5 ou 1.8 équiv) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $-78^\circ\text{C}$ . L'addition d'air et de  $\text{Et}_3\text{B}$  (0.2 équiv) tous les 30 min. a été effectuée jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM. <sup>b</sup> Ratios ont été déterminés par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . <sup>c</sup> Rendements des produits isolés. <sup>d</sup>  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (1.5 équiv) a été ajouté au mélange réactionnel avant l'acide de Lewis.

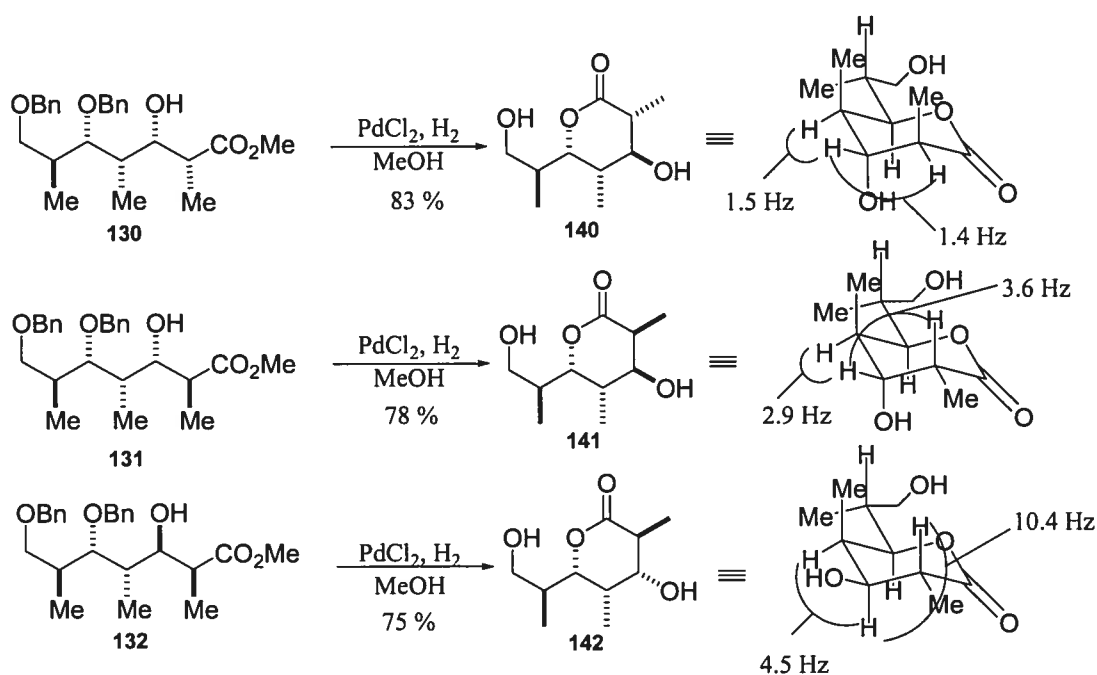
L'ajout de  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  et de base préalablement à l'hydrure de tributylétain pour former le borinate aux  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters est très efficace pour donner les motifs 2,3-*anti*, tel que démontrés par les résultats aux entrées 2, 4, 6, 8 et 10 du tableau 19. Donc, le bore joue le rôle de groupement protecteur temporaire prévenant ainsi la formation d'un pont H entre l'alcool en position C-3 et l'oxygène du carbonyle. Nous croyons que la réaction s'effectue sous un contrôle dit acyclique car la formation d'un cycle temporaire entre le bore et l'oxygène en C-5 implique des interactions stériques défavorables entre les substituants sur le cycle. Heureusement, le contrôle acyclique suffit et d'excellentes sélectivités sont observées. Finalement, il est important de souligner la fabrication sélective des polypropionates **138** et **139** ayant deux groupements protecteurs différents (OMOM et OBn) sur la molécule. Ceci rend la stratégie plus attrayante pour la synthèse organique.

## Chapitre 3

### Preuves de structures

Afin de prouver la stéréochimie relative des motifs polypropionates obtenue à partir du dérivé **69**, soit les produits **130**, **131**, **132** et **133**, ces derniers ont été transformés en leur lactone correspondante. Il est de noter que la stéréochimie relative des centres stéréogènes en C-3, C-4 et C-5 a été prouvée auparavant.<sup>54</sup> Il s'agissait d'insérer dans un cycle les centres en C-2 et C-3 afin de prouver leur relation stéréochimique. Le schéma 35 démontre que les benzyles des polypropionates **130**, **131** et **133** ont été déprotégés efficacement dans les conditions d'hydrogénation avec  $\text{PdCl}_2$  et l'alcool en C-5 a cyclisé *in situ* sur le carbonyle dans le mélange réactionnel.

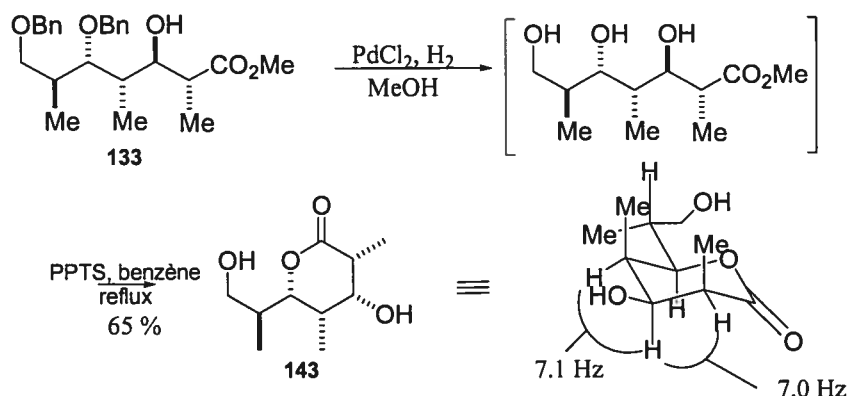
**Schéma 35: Détermination de la configuration relative des polypropionates 130, 131 et 132.**



L'assignation de tous les déplacements chimiques des protons du RMN  $^1\text{H}$  a été effectuée à l'aide d'une étude rigoureuse COSY. Les constantes de couplages entre les hydrogènes sur la molécule rigidifiée permettent de confirmer les stéréochimies relatives

proposées. Dans tous les cas, la chaîne la plus encombrée semble se placer en position équatoriale afin de minimiser les effets stériques. Il est important de mentionner que ces lactones ne sont pas des cyclohexanes et une conformation légèrement différente par rapport à ces derniers est possible. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de la lactone **140** démontre des constantes de couplage faibles entre les hydrogènes C-2, C-3 et C-4, indiquant qu'aucune relation axiale axiale est présente. Dans le cas de la lactone **141**, les constantes de couplage de 2.9 et 3.6 Hz peuvent bien correspondre à une relation équatoriale-équatoriale et équatoriale-axiale respectivement.<sup>75</sup> Par contre, la lactone **142** démontre une constante de couplage forte, supérieur à 10 Hz, indiquant une relation axiale axiale entre les hydrogènes C-2 et C-3.

**Schéma 36: Détermination de la configuration relative du polypropionates 133.**



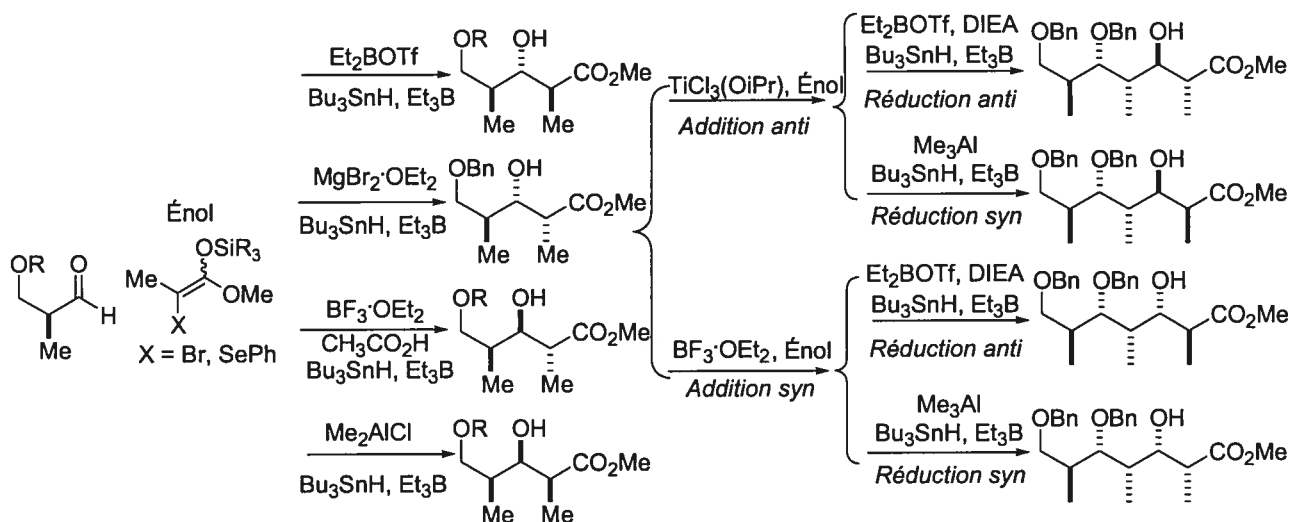
Dans le cas du polypropionate **133**, la formation de lactone est plus difficile. En cyclisant cette molécule, tous les substituants sur le cycle se positionne *syn* un par rapport à l'autre. Nous avons donc utilisé des conditions différentes afin de cycliser la molécule (voir schéma 36). Une fois le triol formé, ce dernier est dissout dans le benzène et une quantité catalytique de PPTS est ajouté. Le mélange est chauffé pendant quelques heures afin de donner la lactone **143** avec un rendement de 65 %. Cette dernière démontre des constantes de couplage de moyenne intensité pouvant être attribuées à des relations équatoriale-axiale. Une certaine flexibilité de la molécule est possible modifiant donc l'intensité des constantes de couplages. Comme les 4 lactones possibles ont été obtenues et que les constantes de couplage correspondent avec les structures proposées, la stéréochimie relative des polypropionates est confirmée.



## Conclusion

Dans cet ouvrage, nous avons démontré la versatilité et l'efficacité d'une méthodologie innovatrice pour synthétiser les polypropionates de type stéréopentade en se basant sur une itération de réactions de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire. Nous avons répondu à nos doutes envers l'impact de la stéréo-induction dans des réactions d'aldolisation avec un éther d'énol silylé encombré impliquant des substrats complexes ayant plus de deux centres stéréogènes et plus de deux sites basiques.

**Schéma 37: Synthèse des motifs polypropionate de type stéréopentade**



Nous avons découvert que l'utilisation d'un acide de Lewis  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  conduit à la formation du produit provenant d'un contrôle Cram-chélate. De plus, une augmentation de la quantité stœchiométrique du  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  nous a permis d'obtenir sélectivement notre précurseur radicalaire ayant une relation 3,4-*anti*. Une étude exhaustive par spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$  à basse température nous a permis de mieux comprendre l'impact du ratio acide de Lewis : aldéhyde et de suggérer la structure des complexes possibles impliqués dans cette réaction.

À notre connaissance, c'est le premier exemple de la formation d'un espèce plus acide de titane par un excès de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  en solution dans des réactions d'aldolisation. De plus, nous avons apporté des informations supplémentaires intéressantes sur les réactions de Mukaiyama impliquant des substrats complexes. Finalement, il est important de souligner que la méthodologie que nous avons développée est entièrement contrôlée par le substrat. Le choix judicieux de l'acide de Lewis, dans la réaction de Mukaiyama ou de la réduction radicalaire, permet de synthétiser les 4 motifs polypropionates dérivés de la série 2,3-*syn*-3,4-*anti*.

Ces résultats nous donnent espoir quant à l'obtention sélective des 8 autres motifs à partir d'un aldéhyde ayant une relation 3,4-*syn*. Cette méthodologie développée dans notre laboratoire est la seule qui mène à l'obtention stéréosélective des polypropionates, c'est-à-dire qu'aucun cas de paire non-agencée est observé. Finalement, les succès obtenus avec la fabrication des polypropionates seront appliqués dans la synthèse totale de molécules biologiquement actives.

## Partie expérimentale

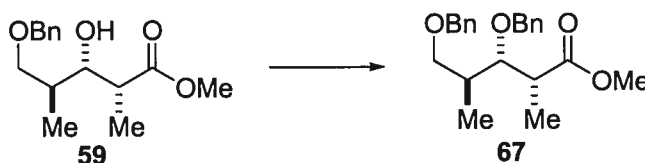
### 1. Généralités

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère positive d'argon dans des montages préalablement séchés selon les méthodes conventionnelles. Le tétrahydrofurane (THF) et l'éther ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) ont été distillés sur un mélange sodium/benzophénone sous une atmosphère d'azote immédiatement avant usage. Le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), le DMSO, la *i*- $\text{Pr}_2\text{NH}$ , la *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$ , la  $\text{Et}_3\text{N}$ , le chlorure de triméthylsilane ( $\text{TMSCl}$ ) et le toluène ont été fraîchement distillés sur  $\text{CaH}_2$ , sous une atmosphère d'azote. Le chlorure d'oxalyle, le 2-méthyl-1,3-propanediol, le  $\text{LiAlH}_4$  (solution 1M/THF), le  $\text{LiBH}_4$  (solution 2M/THF), le DIBAL-H (solution de 1M/hexane), le 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle, l'éthanethiol ( $\text{EtSH}$ ), l'acide triflique, l'hydruure de tributylétain, la triéthylborane (solution 1M/hexane), le chlorure de diphenyl-*tert*-butylsilane, l'imidazole, la 2,6-lutidine, la Proton Sponge®, le sel de Meerwein ( $\text{Me}_3\text{OBF}_4$ ), le  $\text{Et}_3\text{OBF}_4$ , le chlorure de méthoxyméthyle ( $\text{MOMCl}$ ), les acides de Lewis ( $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{Me}_3\text{Al}$  (2.0 M/hexane)  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ , 1.0 M/hexane),  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (1.0 M/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  ont été également achetés et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Le  $\text{Et}_2\text{BOTf}$  a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>76</sup> Le 2,2,2-trichloroacétimide de para-méthoxybenzyle a également été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>77</sup> Le tétrachlorure de titane ( $\text{TiCl}_4$ ) a été distillé en présence de cuivre avant son utilisation. Le tétraisopropyde de titane ( $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ) a aussi été distillé avant son utilisation. Le *n*-Butyllithium (solution 1.6 M/Hexane) a également été acheté et a été titré avant utilisation (point de virage de l'acide diphenylacétique dans du THF anhydre). Les chromatographies éclair ont été effectuées sur un gel de silice (0.040-0.063 mm) en utilisant une pression d'air comprimé. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques F-254 de gel de silice (0.25mm). Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil à point de fusion électrothermique et n'ont pas été corrigés. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre 400 MHz avec le pic résiduel de solvant ( $\text{CHCl}_3$ ) comme

référence interne. Les déplacements chimiques des signaux sont reportés en partie par million (ppm). Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre à transformateur de Fourier. Les spectres de Masse MS de basse et de haute résolution ont été enregistrés avec et sans mode d'ionisation (EI et FAB). Les indices de rotation ont été mesurés par un polarimètre à la raie D du sodium avec une cellule de 1dm de longueur et un volume de 1mL.

## 2. Protocoles

### (±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-diméthyle pentanoate de méthyle (67)

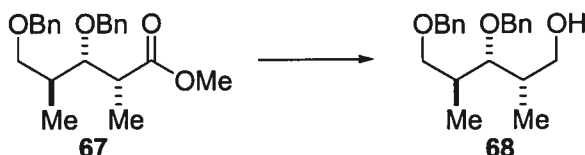


À une solution froide (0°C) de l'hydroxyester **59** (1 équiv., 0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/cyclohexane (1/2 respectivement) sec est ajouté successivement le BnOC(=O)NHCCl<sub>3</sub> (1.5 équiv.) et le TfOH (0.1 équiv.). Le mélange réactionnel est abandonné toute la nuit à 0°C. La réaction est traitée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>. La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 10 % EtOAc-Hexanes a donné **67** sous forme d'huile jaunâtre (90 %).

**R<sub>f</sub>** 0.25 ( EtOAc:Hexanes, 1:9 ); **Formule brute** : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> ; **MM** : 356.46 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  1734 cm<sup>-1</sup> ; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37-7.24 (m, 10H), 4.49 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.43 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3H), 3.56-3.48 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.2, 138.9, 138.9, 129.2, 128.7, 128.6, 128.6, 128.4, 127.9, 127.9, 127.8, 82.0, 74.5, 73.4, 72.3, 51.9,

41.8, 37.4, 15.1, 10.6. **MS (ES)** : 325.2 (9), 182.1 (13), 181.1 (100), 159.1 (15), 145.1 (16). **SMHR** calculé pour  $C_{22}H_{27}O_4$  ( $M^+$ ): 355.1909, trouvé : 355.1910 (-0.4 ppm).

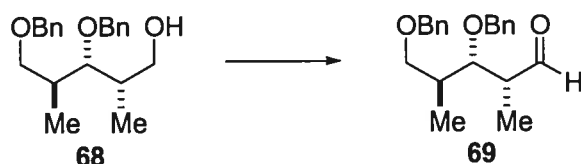
**(±)-(2*S*,3*R*,4*S*)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-diméthyl-pentan-1-ol (68)**



À une solution refroidie à 0°C de l'ester **67** (1 équiv., 0.1 M) dans le THF fraîchement distillé a été ajouté au goutte à goutte du  $LiAlH_4$  (2.0 équiv., 1.0 M dans THF). Le mélange réactionnel est remonté à température ambiante jusqu'à ce que l'ester soit entièrement consommé, tel que déterminé par CCM. Une solution aqueuse saturée de  $NH_4Cl$  est ajoutée lentement dans la réaction. La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de  $NaHCO_3$  et de saumure. La phase organique est séchée ( $MgSO_4$ ), filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 60 % EtOAc-Hexanes a donné **68** sous forme d'huile incolore (98 %).

**R<sub>f</sub>** 0.32 ( EtOAc:Hexanes, 6:4 ); **Formule brute** :  $C_{21}H_{28}O_3$  ; **MM** : 328.45 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{max}$  = 3427  $cm^{-1}$  ; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.35-7.25 (m, 10H), 4.56 (s, 2 H), 4.51 (s, 2H), 3.61-3.55 (m, 5H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.02 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  139.1, 138.8, 128.7, 128.6, 128.6, 127.9, 127.8, 81.3, 74.5, 73.4, 72.8, 66.6, 37.7, 36.9, 15.2, 10.8. **SM (FAB)** : 329.2 (48), 181.1 (100), 113.0 (51). **SMHR** calculé pour  $C_{21}H_{29}O_3$  ( $MH^+$ ): 329.2117 trouvé : 329.2129 (3.7 ppm).

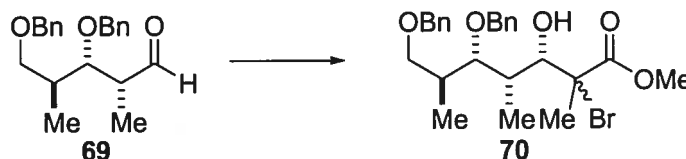
**(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-diméthylpentanal (69)**



À une solution de chlorure d'oxalyle (1.3 équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (0.2 M) refroidie à  $-78^\circ\text{C}$  est additionné au goutte à goutte le DMSO (2.2 équiv.). Le mélange réactionnel est agité 10 minute à  $-78^\circ\text{C}$ . Une solution de l'alcool **68** (1.0 équiv., 0.2 M) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre y est ajouté et le mélange est agité pour 30 minutes additionnelles à  $-78^\circ\text{C}$  avant l'addition de  $\text{Et}_3\text{N}$  sec (5.0 équiv.). Le mélange est à nouveau agité pendant 1 heure à  $-78^\circ\text{C}$  avant l'ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Le mélange est remonté à la température de la pièce et la phase aqueuse est extraite avec l'éther. La phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et de saumure. La phase organique est séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrée et concentrée. Le produit brut **69** est obtenu sous forme d'huile incolore (96 %) et a été utilisé sans purification.

**R<sub>f</sub>** 0.23 ( EtOAc:Hexanes, 2:8 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$  ; **MM** : 326.43 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$   $1726\text{ cm}^{-1}$  ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.76 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 10H), 4.49 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.01 (dd,  $J = 3.0, 8.3\text{ Hz}$ , 1H), 3.59 (dd,  $J = 4.9, 9.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.52 (dd,  $J = 4.2, 9.0\text{ Hz}$ , 1H), 2.59 (qd,  $J = 2.9, 7.1\text{ Hz}$ , 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.11 (d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H), 1.02 (d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H); **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.8, 138.7, 138.4, 128.6, 127.9, 127.8, 79.2, 73.9, 73.3, 72.1, 49.2, 36.9, 14.9, 7.8.

(±)-(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-5,7-Bis-benzyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6-triméthylheptanoate de méthyle (**70**)

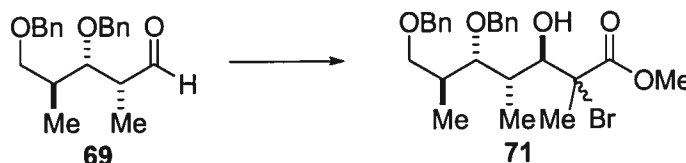


À une solution froide ( $-78^\circ\text{C}$ ) de l'aldéhyde **69** (1.0 équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (0.1 M) est additionné l'acétal de cétène silylé **55** (1.3 équiv. ), le mélange réactionnel est agité pendant 10 minute à  $-78^\circ\text{C}$ . Par la suite, le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$  (1.5 equiv.) est transférée lentement et le mélange est agité à  $-78^\circ\text{C}$  jusqu'à complétion de la réaction (2-4 heures), tel que révélé par la CCM. Une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  est ajoutée

au mélange réactionnel à basse température et le tout est remonté à la température pièce. La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et de saumure. La phase organique est séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 20 % EtOAc-Hexanes a donné **70** sous forme d'une huile jaunâtre avec seulement un diastéréoisomère selon l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel (88 %).

**R<sub>f</sub>** 0.19 ( EtOAc:Hexanes, 2:8 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrO}_5$  ; **MM** : 493.43 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3459, 1737  $\text{cm}^{-1}$  ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.27 (m, 10H), 4.64 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (dd,  $J = 5.1, 9.0$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 3.8, 9.0$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 3.1, 8.2$  Hz, 1H), 2.79 (bs, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 0.97 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ; **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4, 138.7, 128.7, 128.6, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 86.4, 78.2, 74.7, 73.4, 72.4, 67.0, 53.4, 36.9, 36.6, 23.9, 15.6, 8.3 ; **SM (FAB)** 494.9 (54), 492.9 (48), 277.0 (34), 181.1 (56), 154.0 (100), 136.0 (78) ; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$  ( $\text{MH}^+$ ): 493.1590, trouvé : 493.1563 (5.4 ppm).

(±)-(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5,7-Bis-benzyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2,4,6-triméthylheptanoate de méthyle (**71**)



À une solution froide (0°C) de  $\text{TiCl}_4$  (3.0 équiv.) fraîchement distillé dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (2.0 M) est ajouté goutte à goutte le  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  (1.0 équiv.) fraîchement distillé. Le mélange réactionnel est dilué avec le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre pour avoir une solution de 0.8 M. Le mélange réactionnel de couleur laiteuse est monté à la température pièce est agité 10 minute, la solution devient limpide. Le  $\text{TiCl}_3\text{OiPr}$  (2.5 équiv., 0.8 M dans le

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) est ensuite ajouté à la solution froide (-78°C) de l'aldéhyde **69** (1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (0.1 M). Le mélange réactionnel est agité à -78°C pendant 15 minute et l'acétal de cétène silylé **55** (1.3 équiv.) est additionné. La réaction est poursuivie à -78°C jusqu'à complétion (1-2 heures), tel que révélé par la CCM. Par la suite, une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> est ajoutée au mélange réactionnel à basse température et le tout est remonté à la température pièce. La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et de saumure. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et concentrée. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel permet de déterminer le ratio de **71a** : **71b** de 4 : 1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 20 % EtOAc-Hexanes a séparé les deux diastéréoisomères sous forme d'une huile jaunâtre (77 %).

#### Diastéréoisomère minoritaire (**71a**):

**R<sub>f</sub>** 0.19 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** : C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BrO<sub>5</sub>; **MM** : 493.43 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3499, 1742 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39-7.26 (m, 10H), 4.63 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 1.3, 9.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 2H), 2.64 (d, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.2, 138.9, 138.6, 128.8, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 80.4, 76.7, 74.9, 74.5, 73.1, 72.6, 69.7, 52.8, 38.5, 36.8, 20.7, 14.8, 9.2; **SM (FAB)** : 494.9 (47), 492.9 (53), 277.0 (31), 181.1 (50), 154.0 (100), 136.0 (72); **SMHR** calculé pour C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>BrO<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>): 493.1590, trouvé: 493.1573 (3.4 ppm).

#### Diastéréoisomère majoritaire (**71b**):

**R<sub>f</sub>** 0.14 (EtOAc:Hexanes, 2:8); **Formule brute** : C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BrO<sub>5</sub>; **MM** : 493.43 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  = 3551.9, 1737.5 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36-7.26 (m, 10H), 4.63 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.63-3.53 (m, 2H), 2.96 (bs, 1H), 2.18-



2.04 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.04 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.7, 138.7, 129.2, 128.6, 128.2, 127.9, 127.8, 127.8, 81.4, 73.7, 73.4, 72.9, 67.9, 53.4, 40.0, 36.8, 26.7, 15.3, 12.3; **SM (FAB)** : 494.9 (35), 492.9 (43), 181.1 (33), 154.0 (100), 137.0 (76) ; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$  ( $\text{MH}^+$ ): 493.1590, trouvé : 493.1590 (-1.7 ppm).

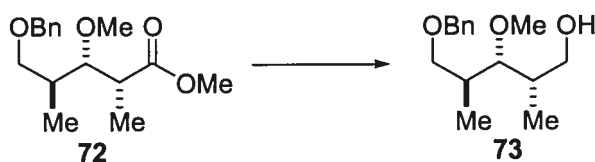
**(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-5-Benzoyloxy-3-méthoxy-2,4-diméthylpentanoate de méthyle (72)**



À une solution froide (0°C) de l'hydroxyester **59** (1 équiv., 0.1 M) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre a été ajouté la Proton Sponge® (3.0 équiv.) suivie du sel de Merweein  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$  (3.0 équiv.). Le mélange réactionnel est agité toute la nuit à température pièce jusqu'à ce que l'hydroxyester soit complètement consommé, tel que déterminé par CCM. Une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec l'éther. La phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et de saumure. La phase organique est séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 25 %  $\text{EtOAc}$ -Hexanes a donné **72** sous forme d'huile jaunâtre (90 %).

**R<sub>f</sub>** 0.40 (  $\text{EtOAc}$ :Hexanes, 1:3 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$  ; **MM** : 280.36 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  1738  $\text{cm}^{-1}$  ; **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.26 (m, 5H), 4.52 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 2 H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.15 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.2, 138.9, 128.52, 128.51, 127.8, 127.6, 128.6, 83.9, 73.3, 72.3, 60.6, 51.8, 41.7, 37.3, 29.9, 15.0, 10.5. **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): 280.1675, trouvé : 280.1677 (-1.0 ppm).

**(±)-(2*S*, 3*R*,4*S*)-5-Benzoyloxy-3-méthoxy-2,4-diméthylpentan-1-ol (73)**



Voir protocole pour la synthèse de **68**. La molécule **73** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 30 % EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre (97 %).

**R<sub>f</sub>** 0.18 ( EtOAc:Hexanes, 3:7 ); **Formule brute** : C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> ; **MM** : 252.35 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3423 cm<sup>-1</sup> ; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.26 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.63 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* = 4.2, 9.0 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 5.5, 9.0 Hz, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.27 (dd, *J* = 3.1, 5.3 Hz, 1H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.8, 128.6, 127.8, 127.7, 84.1, 73.3, 72.7, 60.9, 37.5, 36.8, 15.1, 10.6. **SMHR** calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 252.1725, trouvé : 252.1727 (-0.5 ppm).

(±) - (2*R*,3*S*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-méthoxy-2,4-diméthylpentanal (**74**)

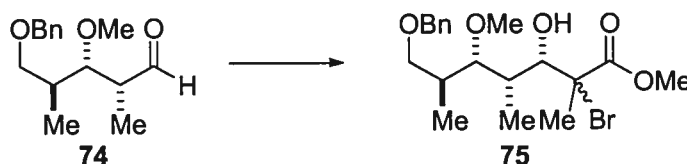


Voir protocole pour la synthèse de **69**. La molécule **74** a été obtenue sous forme d'une huile jaunâtre (98 %).

**R<sub>f</sub>** 0.23 ( EtOAc:Hexanes, 2:8 ); **Formule brute** : C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> ; **MM** : 250.33 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  1726 cm<sup>-1</sup> ; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.79 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.70 (dd, *J* = 3.0, 8.6 Hz, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.8, 138.7, 128.6, 127.8, 127.8, 81.3, 73.3, 72.1, 60.0, 49.1, 36.9, 14.8, 7.5.

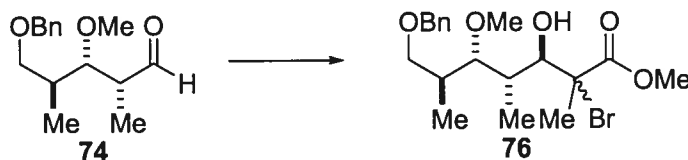
**( $\pm$ )-(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-7-Benzoyloxy-2-bromo-3-hydroxy-5-méthoxy-2,4,6-triméthyl-heptanoate de méthyle (75)**



Voir protocole pour la synthèse de **70**. La molécule **75** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20 % EtOAc-hexane pour donner une huile jaunâtre (79 %). Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel.

**R<sub>f</sub>** 0.27 ( EtOAc:Hexanes, 2:8 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BrO}_5$  ; **MM** : 417.33 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3532, 1737  $\text{cm}^{-1}$  ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.26 (m, 5H), 4.50 (s, 1H), 4.28 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.49 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.19 (dd,  $J = 3.3, 8.5$  Hz, 1H), 2.93 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 1.97-1.88 (m, 5H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4, 138.7, 128.6, 127.8, 127.8, 88.6, 78.3, 73.3, 72.4, 66.8, 61.0, 53.4, 36.7, 36.5, 23.9, 15.3, 8.0. **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Br}$  ( $\text{MH}^+$ ): 417.1276, trouvé : 417.1278 (-0.3 ppm). **Anal.** Calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BrO}_5$  : C, 54.68, H, 7.00, trouvé : C, 54.52, H, 7.13.

**( $\pm$ )-(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-7-Benzoyloxy-2-bromo-3-hydroxy-5-méthoxy-2,4,6-triméthyl-heptanoate de méthyle (76)**



À une solution froide (-78 °C) de l'aldéhyde **74** (1 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (0.1 M) a été ajouté lentement une solution fraîchement préparé de Et<sub>2</sub>BOTf (1.0M dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) et le mélange est agité pendant 2 minutes à -78 °C. Par la suite, l'éther d'énol silylé **55** (1.3 équiv.) est ajouté et le mélange réactionnel est agité à -78 °C jusqu'à ce que la CCM révèle la consommation complète de l'aldéhyde. Par la suite, une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> est ajoutée au mélange réactionnel à basse température et le tout est remonté à la température pièce. La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et de saumure. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et concentrée. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel permet de déterminer le ratio de **76a**:**76b** de 3:1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 25 % EtOAc-Hexanes a permis de séparer les deux diastéréoisomères sous forme d'une huile jaunâtre (83 %).

#### Diastéréoisomère majoritaire (**76a**):

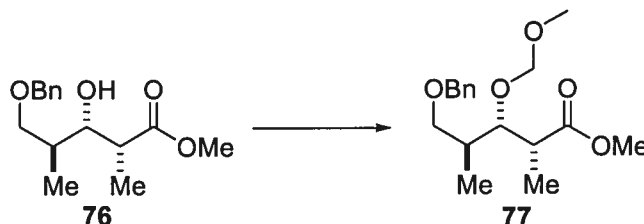
**R<sub>f</sub>** 0.19 ( EtOAc:Hexanes, 2:8 ); **Formule brute** : C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>BrO<sub>5</sub> ; **MM** : 417.33 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3501, 1742 cm<sup>-1</sup> ; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.26 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 4.28 (dd, *J* = 2.9, 6.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 1.8, 9.5 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.89 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.92-1.87 (m, 4H), 1.81-1.75 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.5, 138.9, 128.5, 127.8, 127.7, 82.7, 75.4, 73.3, 72.9, 70.1, 61.0, 53.1, 38.3, 37.0, 21.1, 14.9, 9.4. **SMHR** calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Br (MH<sup>+</sup>): 417.1277, trouvé : 417.1276 (-0.1 ppm).

#### Diastéréoisomère minoritaire (**76b**):

**R<sub>f</sub>** 0.22 ( EtOAc:Hexanes, 2:8 ); **Formule brute** : C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>BrO<sub>5</sub> ; **MM** : 417.33 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3489, 1737 cm<sup>-1</sup> ; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34-7.26 (m, 5H), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 4.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 1.8, 6.8 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.1

Hz, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.8, 138.7, 128.5, 127.9, 127.8, 83.4, 78.0, 73.4, 72.8, 67.6, 59.7, 53.5, 39.1, 36.6, 26.4, 15.0, 12.5. **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Br}$  ( $\text{MH}^+$ ): 417.1277, trouvé : 417.1264 (3.1 ppm).

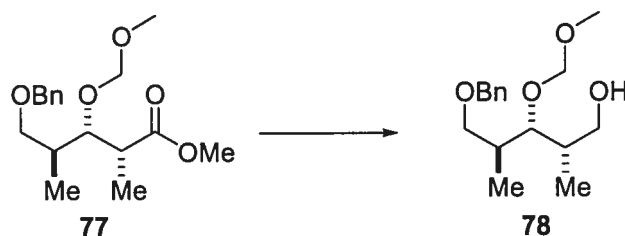
(±)- (2*R*,3*S*,4*S*)-5-Benzoyloxy-3-méthoxymethoxy-2,4-diméthylpentanoate de méthyle  
(77)



À une solution froide ( $0^\circ\text{C}$ ) de l'hydroxyester **76** (1 équiv., 0.1 M) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec a été ajouté lentement le  $\text{MOMCl}$  (2.0 équiv.) et le  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (2.0 équiv.). Le mélange réactionnel est agité toute la nuit à  $0^\circ\text{C}$  suivie de l'ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et de saumure. La phase organique est séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 20 %  $\text{EtOAc}$ -Hexanes a donné **77** sous forme d'huile jaunâtre (96 %).

**R<sub>f</sub>** 0.43 (  $\text{EtOAc}$ :Hexanes, 1:3 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5$  ; **MM** : 310.39 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  1741  $\text{cm}^{-1}$  ; **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.25 (m, 5H), 4.57 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.89 (dd,  $J = 4.4, 8.0$  Hz, 1 H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (dd,  $J = 3.9, 9.0$  Hz, 1H), 3.43 (dd,  $J = 5.9, 9.0$  Hz, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.73-2.67 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.16 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.7, 138.8, 128.5, 127.8, 127.7, 98.5, 82.2, 73.3, 72.2, 56.4, 51.9, 41.9, 37.2, 14.9, 10.4. **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 309.1702, trouvé : 309.1709 (-2.2 ppm). **Anal.** Calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5$  : C, 65.78, H, 8.44, trouvé : C, 65.72, H, 8.74.

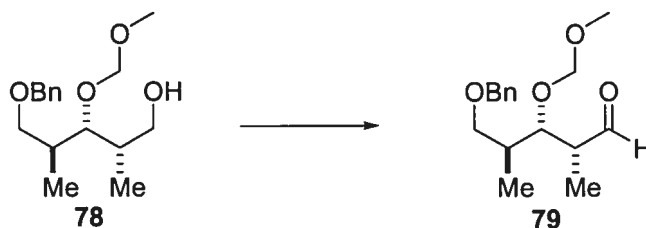
(±)-(2*S*,3*R*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-méthoxyméthoxy-2,4-diméthylpentan-1-ol (78)



Voir protocole pour la synthèse de 68. La molécule 78 a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 50 % EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre (86 %).

**R<sub>f</sub>** 0.15 ( EtOAc:Hexanes, 1:1 ); **Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> ; **MM** : 282.38 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3456 cm<sup>-1</sup> ; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36-7.26 (m, 5H), 4.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.70 (dd, *J* = 2.5, 9.6 Hz, 1H), 3.52-3.44 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 1.97-1.91 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.6, 128.6, 127.8, 127.8, 99.0, 80.6, 73.3, 72.6, 65.1, 56.4, 36.9, 36.7, 14.8, 9.6. **Anal.** Calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> : C, 68.06, H, 9.28, trouvé : C, 67.87, H, 9.66.

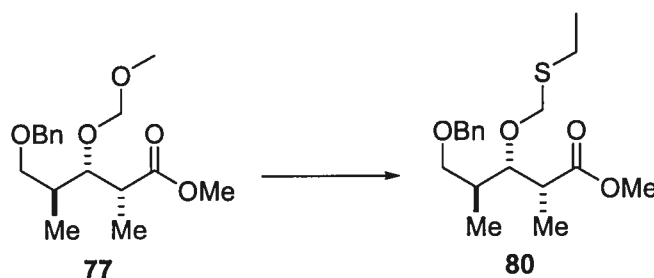
(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-méthoxyméthoxy-2,4-diméthylpentanal (79)



Voir protocole pour la synthèse de 69. La molécule 79 a été obtenue sous forme d'une huile jaunâtre (84 %).

**R<sub>f</sub>** 0.34 ( EtOAc:Hexanes, 2:8 ); **Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> ; **MM** : 280.36 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  1727 cm<sup>-1</sup> ; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.72 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 4.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.50-4.48 (m, 3H), 4.09 (dd, *J* = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.22 (s, 3 H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  204.3, 138.6, 128.6, 127.9, 127.8, 98.1, 79.3, 73.4, 71.9, 56.0, 49.0, 36.9, 14.8, 7.1.

**(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-éthylsulfanylméthoxy-2,4-diméthylpentanoate de méthyle (80)**

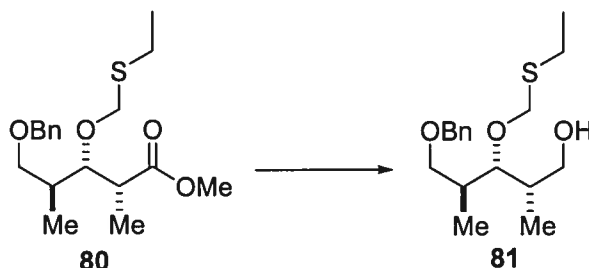


À une solution froide (-78°C) de l'ester O-MOM-protégé **77** (1 équiv., 0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec a été ajouté lentement le Me<sub>2</sub>BBr (2.0 équiv., 1.0M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Le mélange réactionnel est agité pendant une heure et la DIEA est ajouté (2.5 équiv.) suivie du EtSH (3.0 équiv.). La solution est agitée pendant une heure additionnelle à -78°C avant l'ajout du mélange de THF : solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (1 :1). La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et de saumure. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 20 % EtOAc-Hexanes a donné **80** sous forme d'une huile jaunâtre (97 %).

**R<sub>f</sub>** 0.34 ( EtOAc:Hexanes, 15:85 ); **Formule brute** : C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S; **MM** : 340.48 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  1738 cm<sup>-1</sup> ; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37-7.25 (m, 5H), 4.62 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (dd, *J* = 4.4, 8.0 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3H), 3.51 (dd, *J* = 4.0, 9.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 5.6, 9.0 Hz, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.59 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H),

1.16 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.9, 138.7, 128.5, 127.8, 127.7, 80.9, 73.6, 73.3, 72.2, 52.0, 41.5, 37.1, 25.4, 15.0, 14.9, 10.6. **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{SNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 363.1606, trouvé : 363.1609 (0.8 ppm).

**$\pm$ -(2*S*,3*R*,4*S*)-5-Benzzyloxy-3-ethylsulfanylmethoxy-2,4-dimethyl-pentan-1-ol (81)**

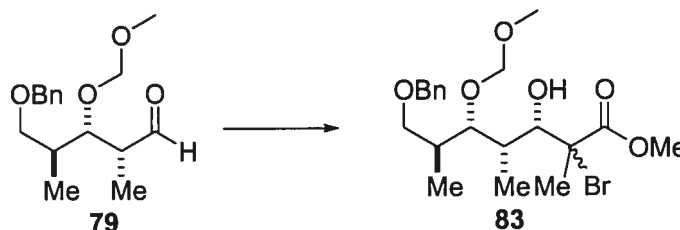


Voir protocole pour la synthèse de **68**. La molécule **81** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 40 % EtOAc-hexane pour donner une huile jaunâtre (91 %).

**R<sub>f</sub>** 0.22 ( EtOAc:Hexanes, 2:3 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{S}$  ; **MM** : 312.47 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3445  $\text{cm}^{-1}$  ; **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.26 (m, 5H), 4.84 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 2.2, 9.0$  Hz, 1 H), 3.58-3.45 (m, 4H), 2.84 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.28 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.78 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5, 128.6, 127.9, 127.8, 78.9, 74.0, 73.3, 72.5, 65.0, 37.2, 36.7, 25.5, 15.2, 14.9, 9.9. **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{MH}^+$ ): 313.1837, trouvé: 313.1841 (-1.1 ppm).



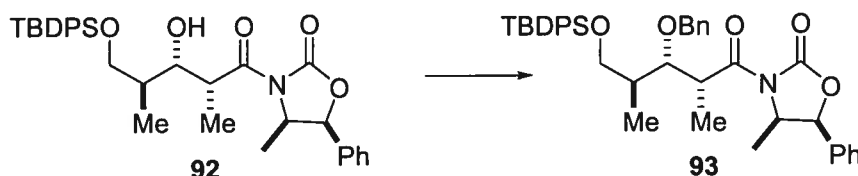
(±)-(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-7-Benzyloxy-2-bromo-3-hydroxy-5-méthoxyméthoxy-2,4,6-triméthylheptanoate de méthyle (83)



Voir protocole pour la synthèse de **70**. La molécule **83** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 25 % EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre (73 %).

**R<sub>f</sub>** 0.35 ( EtOAc:Hexanes, 1:3 ); **Formule brute** : C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>BrO<sub>6</sub> ; **MM** : 447.36 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3459, 1737 cm<sup>-1</sup> ; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37-7.26 (m, 5H), 4.63 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.44 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.32 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.89-1.81 (m, 5H), 0.940 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.935 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.5, 138.6, 128.6, 127.9, 127.8, 99.2, 88.0, 78.4, 73.4, 72.2, 67.1, 56.1, 53.3, 36.8, 36.7, 23.7, 15.3, 8.2. **SMHR** calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>BrO<sub>6</sub>Na (M + Na)<sup>+</sup>: calculé : 469.1202, trouvé : 469.1222 (4.3 ppm).

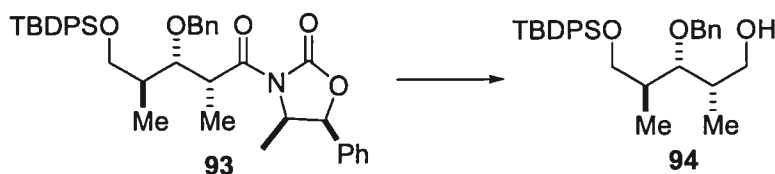
(4*R*,5*S*)-3-[(2*R*,3*S*,4*S*)-3-Benzyloxy-5-(*tert*-butyldiphénylsilanyloxy)-2,4-diméthylpentanoyl]-4-méthyl-5-phényloxazolidin-2-one (93)



Voir protocole pour la synthèse de **67**. La molécule **93** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 5 % EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre (62 %).

**R<sub>f</sub>** 0.61 ( EtOAc:Hexanes, 15 :85 ); **Formule brute** : C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>5</sub>Si ; **MM** : 649.90 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$  ( $c = 1.05$  CHCl<sub>3</sub>); **IR** (film)  $\nu_{\max}$  1782, 1702 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.74-7.68 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 10H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 2H), 5.43 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.52-4.48 (m, 3H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.26 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.18-1.09 (m, 12 H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.5, 152.5, 138.4, 135.7, 135.7, 133.8, 133.7, 133.2, 129.6, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.64, 127.60, 127.5, 125.5, 81.0, 78.8, 74.4, 65.4, 55.3, 40.6, 39.5, 26.9, 26.5, 19.4, 14.3, 14.1, 10.5.

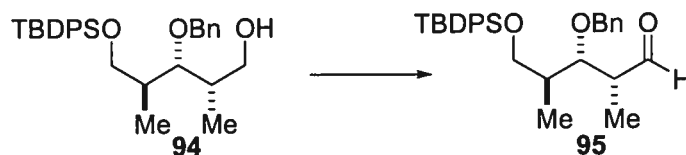
**(2*S*,3*R*,4*S*)-3-Benzoyloxy-5-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2,4-diméthylpentan-1-ol**  
(**94**)



À une solution froide (0°C) de l'oxazolidinone **93** (1 équiv., 0.1 M) dans l'éther ayant une quantité catalytique d'H<sub>2</sub>O a été ajouté au goutte à goutte le LiBH<sub>4</sub> (1.3 équiv., 2.0 M dans THF). Le mélange réactionnel est remonté à la température pièce jusqu'à ce que l'ester soit entièrement consommé, tel que déterminé par CCM. Une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl est ajoutée lentement dans la réaction. La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et de saumure. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 15 % EtOAc-Hexanes a donné **94** sous forme d'huile incolore (66 %).

**R<sub>f</sub>** 0.32 ( EtOAc:Hexanes, 15:85 ); **Formule brute** : C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si ; **MM** : 476.72 g/mol ; **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = 22° (c= 0.96 CHCl<sub>3</sub>); **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3404 cm<sup>-1</sup> ; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67-7.64 (m, 4H), 7.43-7.24 (m, 9H), 7.17-7.14 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.62 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 3.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.09 (s, 9H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.2, 136.2, 136.1, 134.1, 134.1, 130.0, 128.7, 128.1, 128.0, 127.8, 81.0, 74.7, 66.6, 66.1, 38.9, 37.8, 27.4, 19.7, 14.9, 10.8. **SMHR** calculé pour C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>SiNa (M+Na<sup>+</sup>): 499.2644, trouvé: 499.2629 (-3.2 ppm).

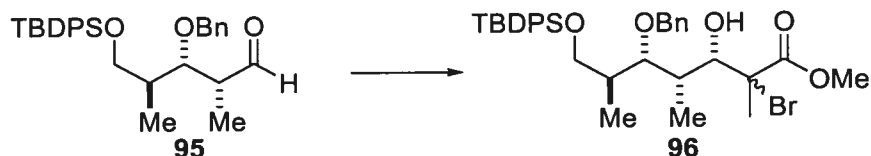
**(2*R*,3*S*,4*S*)-3-Benzoyloxy-5-(*tert*-butyldiphénylsilanyloxy)-2,4-diméthylpentanal (95)**



Voir protocole pour la synthèse de **69**. La molécule **95** a été obtenue sous forme d'une huile jaunâtre (97 %).

**R<sub>f</sub>** 0.52 ( EtOAc:Hexanes, 15:85 ); **Formule brute** : C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si ; **MM** : 474.70 g/mol ; **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +33° (c= 0.85 CHCl<sub>3</sub>); **IR** (film)  $\nu_{\max}$  1725 cm<sup>-1</sup> ; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.88 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 4H), 7.52-7.39 (m, 6H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (dd, *J* = 2.5, 6.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 4.9, 10.0 Hz, 1 H), 3.82 (dd, *J* = 3.9, 10.0 Hz, 1 H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  205.0, 136.1, 136.0, 133.9, 133.8, 130.0, 128.6, 128.6, 128.0, 128.0, 127.9, 127.9, 80.0, 79.0, 73.8, 65.6, 49.3, 38.8, 27.3, 19.7, 14.7, 7.7.

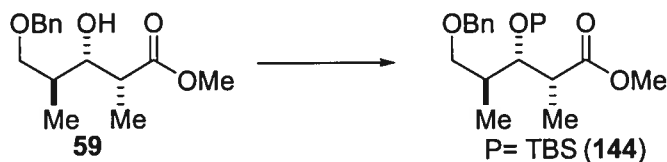
**(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-Benzoyloxy-2-bromo-7-(*tert*-butyldiphénylsilanyloxy)-3-hydroxy-2,4,6-triméthylheptanoate de méthyle (96)**



Voir protocole pour la synthèse de **70**. La molécule **96** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10 % EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre (65 %).

**R<sub>f</sub>** 0.20 ( EtOAc:Hexanes, 1:9 ); **Formule brute** : C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>BrO<sub>5</sub>Si ; **MM** : 641.71 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3557, 1738 cm<sup>-1</sup> ; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.69-7.66 (m, 4H), 7.46-7.18 (m, 11H), 4.65 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (dd, *J* = 3.1, 9.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 1.93-1.88 (m, 5H), 1.13 (s, 9H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.4, 138.6, 136.0, 136.0, 133.8, 129.9, 128.7, 128.6, 128.0, 127.94, 127.89, 86.2, 78.6, 74.9, 66.9, 65.6, 53.4, 38.7, 36.9, 27.3, 23.6, 19.6, 15.0, 8.0. **SMHR** calculé pour C<sub>34</sub>H<sub>46</sub>BrO<sub>5</sub>Si (MH<sup>+</sup>): 641.2298, trouvé: 641.2316 (2.8 ppm).

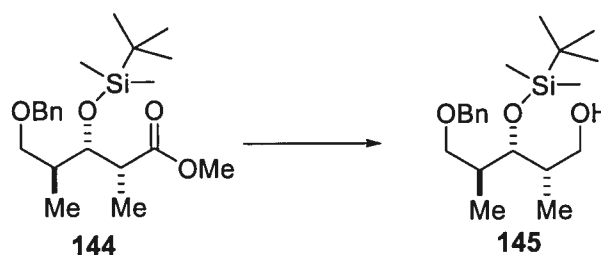
**(±)-(2*R*,3*R*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-(*tert*-butyl-diméthylsilanyloxy)-2,4-diméthyl-pentanoate de méthyle (**144**)**



À une solution froide (0°C) de l'hydroxyester **59** (1 équiv., 0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec a été ajouté lentement la 2,6-lutidine (1.2 équiv.) suivie du TBSOTf (1.2 équiv.). Le mélange réactionnel est agité à 0°C pour 30 minutes et est remonté à la température pièce. Par la suite, une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec l'éther. La phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et de saumure. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 5 % EtOAc-Hexanes a donné une huile jaunâtre (99 %).

**R<sub>f</sub>** 0.41 ( EtOAc:Hexanes, 5:95 ); **Formule brute** : C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Si; **MM** : 380.60 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  1738 cm<sup>-1</sup> ; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.26 (m, 5H), 4.51 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 1.5, 4.6 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3H), 3.53 (dd, *J* = 4.8, 8.9 Hz, 1 H), 3.29 (dd, *J* = 1.8, 7.1 Hz, 1 H), 2.69-2.64 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.9, 138.9, 128.5, 127.7, 127.6, 74.7, 73.2, 72.5, 51.7, 43.0, 39.1, 26.3, 15.5, 14.6, 11.7, -4.1, -4.1. **SMHR** calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si (MH<sup>+</sup>): 403.2281, trouvé : 403.2281 (0.1 ppm).

**(±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-(*tert*-butyl-diméthylsilanyloxy)-2,4-diméthylpentan-1-ol (145)**

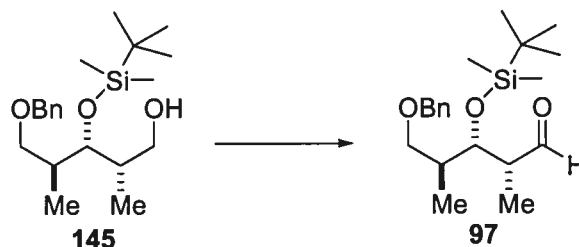


À une solution froide (0°C) de l'ester **144** (1 équiv., 0.1 M) dans le toluène fraîchement distillé a été ajouté lentement le Dibal-H (2.0 équiv., 1.0 M dans l'hexane). Le mélange réactionnel est agité à -40°C pour 60 minutes et une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl est ajoutée très lentement. Par la suite, la phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et de saumure. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et concentrée. La molécule **145** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10 % EtOAc-hexane pour donner une huile jaunâtre (88 %).

**R<sub>f</sub>** 0.37 ( EtOAc:Hexanes, 1:9 ); **Formule brute** : C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si; **MM** : 352.58 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3408 cm<sup>-1</sup> ; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37-7.25 (m, 5H), 4.51 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 3.0, 5.5 Hz, 1 H), 3.58-3.46 (m, 3H), 3.30 (dd, *J* = 2.0, 7.1, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89-0.83 (m, 12H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.7, 128.6, 127.8, 127.7, 75.0, 73.3, 73.2, 66.5, 39.2, 37.8, 26.3, 18.5, 15.3, 12.1, -4.0. **SMHR** calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>Si (MH<sup>+</sup>): 353.2512, trouvé : 353.2506 (1.8 ppm).

**(±)-(2*R*,3*R*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-(*tert*-butyl-diméthylsilanyloxy)-2,4-diméthylpentanal (97)**



Voir protocole pour la synthèse de **69**. La molécule **97** a été obtenue sous forme d'une huile jaunâtre (98 %).

**R<sub>f</sub>** 0.79 ( EtOAc:Hexanes, 2:8 ); **Formule brute** : C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si; **MM** : 350.56 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  1727 cm<sup>-1</sup> ; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.69 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 5H), 4.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 2.6, 6.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 5.6, 9.0 Hz, 1 H), 3.35 (dd, *J* = 6.1, 9.0 Hz, 1 H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  205.2, 138.6, 128.6, 127.8, 127.8, 127.7, 73.2, 72.5, 72.1, 50.3, 38.4, 26.1, 18.5, 14.6, 8.5, -3.9, -4.2.

**(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-éthoxy-2,4-diméthylpentanoate de méthyle (99)**

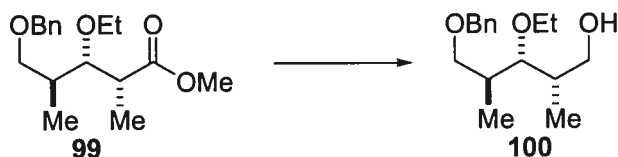


À une solution froide (0°C) de l'hydroxyester **59** (1 équiv., 0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre a été ajouté la Proton Sponge® (3.0 équiv.) suivie du sel de Merweein Et<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> (3.0 équiv.). Le mélange réactionnel est agité toute la nuit à température pièce jusqu'à ce que l'hydroxyester soit complètement consommé, tel que déterminé par CCM. Une

solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec l'éther. La phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et de saumure. La phase organique est séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 20 % EtOAc-Hexanes a donné **99** sous forme d'huile jaunâtre (95 %).

**R<sub>f</sub>** 0.42 ( EtOAc:Hexanes, 2:8 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$  ; **MM** : 294.39 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  1738  $\text{cm}^{-1}$  ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.24 (m, 5H), 4.51 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.68-3.63 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 3H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.15 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H); **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.3, 138.9, 128.5, 127.8, 127.7, 82.3, 73.3, 72.3, 68.1, 51.7, 41.8, 37.4, 15.9, 15.1, 10.7. **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): 295.1909, trouvé : 295.1909 (-0.1 ppm).

**(±)-(2*S*, 3*R*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-éthoxy-2,4-diméthylpentan-1-ol (100)**



Voir protocole pour la synthèse de **68**. La molécule **100** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 30 % EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre (94 %).

**R<sub>f</sub>** 0.21 ( EtOAc:Hexanes, 3:7 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$  ; **MM** : 266.38 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3420  $\text{cm}^{-1}$  ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.26 (m, 5H), 4.51 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.61 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.57-3.47 (m, 4H), 3.34 (dd,  $J = 3.1, 8.6$  Hz, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.14 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H); **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.8, 128.6, 127.9, 127.7, 82.2, 73.3, 72.8, 68.3, 66.7, 37.6, 36.8, 15.9, 15.2, 10.7. **SMHR** calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): 267.1960, trouvé : 267.1960 (-0.2 ppm).

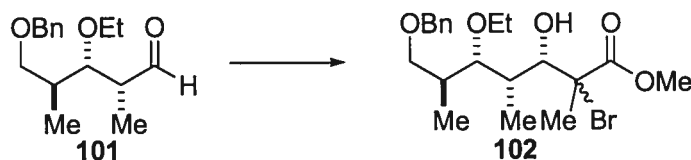
**(±) - (2*R*,3*S*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-méthoxy-2,4-diméthylpentanal (101)**



Voir protocole pour la synthèse de **69**. La molécule **101** a été obtenue sous forme d'une huile jaunâtre (92 %).

**R<sub>f</sub>** 0.48 ( EtOAc:Hexanes, 2:8 ); **Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> ; **MM** : 264.36 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  1725 cm<sup>-1</sup> ; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.77 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 5H), 4.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 3.1, 8.6 Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  204.8, 138.8, 128.6, 127.8, 127.8, 79.7, 73.3, 72.2, 67.6, 49.3, 37.0, 15.7, 14.9, 7.5.

**(±)-(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-7-Benzyloxy-2-bromo-3-hydroxy-5-méthoxy-2,4,6-triméthylheptanoate de méthyle (102)**



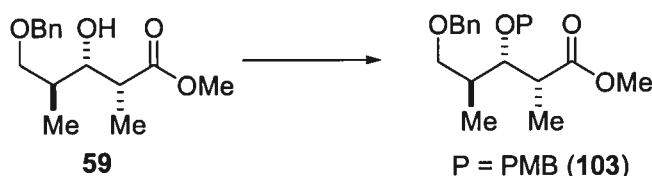
Voir protocole pour la synthèse de **70**. La molécule **102** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 15 % EtOAc-Hexanes



pour donner une huile jaunâtre (82 %). Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel.

**R<sub>f</sub>** 0.31 ( EtOAc:Hexanes, 2:8 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BrO}_5$  ; **MM** : 431.36 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3526  $\text{cm}^{-1}$  ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.26 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 4.29 (dd,  $J = 1.1, 1.7$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.47 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.28 (dd,  $J = 3.3, 8.5$  Hz, 1H), 3.02 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 1.96-1.86 (m, 5H), 1.16 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H) 0.935 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.932 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4, 138.7, 128.5, 127.9, 127.8, 86.8, 78.6, 73.3, 72.4, 68.5, 66.6, 53.4, 36.7, 36.6, 24.0, 16.1, 15.3, 8.0. **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Br}$  ( $\text{MH}^+$ ): 431.1443, trouvé : 431.1433 (2.4 ppm).

**(±)-(2*R*,3*R*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-(4-méthoxybenzyloxy)-2,4-diméthylpentanoate de méthyle (103)**

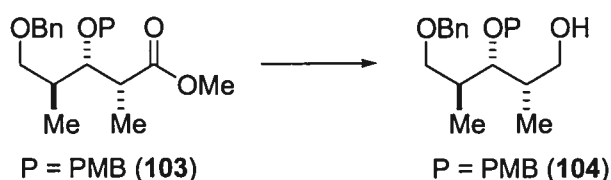


À une solution froide (0°C) de l'hydroxyester **59** (1 équiv., 0.1 M) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / cyclohexane (1/2 respectivement) sec a été ajouté le  $\text{PMBOC}=\text{NHCCl}_3$  (1.5 équiv.) et le CSA (0.1 équiv.). Le mélange réactionnel est agité toute la nuit à 0°C suivie de l'ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . La phase aqueuse est extraite avec l'éther et la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et de saumure. La phase organique est séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 10 % EtOAc-hexane a donné **103** sous forme d'une huile jaunâtre (73 %).

**R<sub>f</sub>** 0.24 ( EtOAc:Hexanes, 1:9 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$  ; **MM** : 386.48 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  1736  $\text{cm}^{-1}$  ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.27 (m, 5H) 7.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.51 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 4.47 (d,  $J = 12.0$

Hz, 1 H), 4.41 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J = 4.0, 4.2$  Hz, 1 H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.0, 159.1, 138.6, 130.7, 129.6, 129.4, 129.3, 128.3, 127.6, 127.4, 113.7, 81.3, 73.9, 73.0, 72.0, 71.4, 55.2, 51.6, 41.5, 37.1, 14.8, 10.4. **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 409.1991, trouvé : 409.1985 (-1.3 ppm).

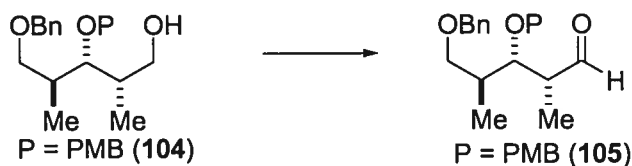
**(±)-(2*S*,3*R*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-(4-méthoxybenzyloxy)-2,4-diméthylpentan-1-ol (104)**



Voir protocole pour la synthèse de 68. La molécule 104 a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 40 % EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre (91 %).

**R<sub>f</sub>** 0.10 ( EtOAc:Hexanes, 1:9 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$  ; **MM** : 358.47 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}} = 3434 \text{ cm}^{-1}$  ; **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.25 (m, 5H), 7.23 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.53 (s, 2 H), 4.49 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59-3.56 (m, 5H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.03 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.4, 138.8, 131.2, 129.6, 128.6, 127.9, 127.8, 114.0, 81.0, 74.2, 73.4, 72.9, 66.5, 55.5, 37.7, 36.9, 15.2, 10.8. **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): 359.2222 trouvé : 359.2236 (3.7 ppm).

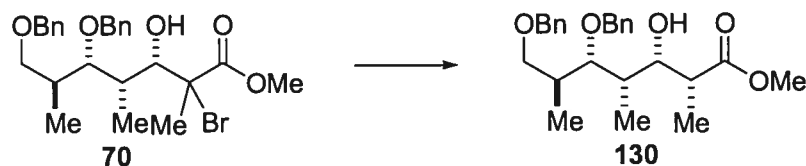
**(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-(4-méthoxybenzyloxy)-2,4-diméthylpentanal (105)**



Voir protocole pour la synthèse de **69**. La molécule **105** a été obtenue sous forme d'une huile jaunâtre (89 %).

**R<sub>f</sub>** 0.16 ( EtOAc:Hexanes, 1:9 ); **Formule brute** : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> ; **MM** : 356.46 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  1724 cm<sup>-1</sup> ; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.76 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 2.9, 5.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 4.1, 9.0 Hz, 1 H), 3.52 (dd, *J* = 4.0, 9.0 Hz, 1 H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  204.8, 159.5, 138.7, 130.6, 129.6, 128.6, 127.9, 127.8, 114.0, 78.9, 73.5, 73.4, 72.2, 55.5, 49.3, 37.0, 14.9, 7.7.

**(±)-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthylheptanoate de méthyle (130)**



À un solution de l' $\alpha$ -bromoester approprié **70** (1 equiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M) anhydre à -78°C est ajouté le AlMe<sub>3</sub> (2.0 M dans toluène). Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à la même température avant l'addition de Bu<sub>3</sub>SnH (1.8 équiv.) et Et<sub>3</sub>B (0.2 équiv. dans une solution 1.0 M dans l'hexane). La suspension résultante est mélangé à -78°C et la Et<sub>3</sub>B (0.2 équiv.) et l'air sont additionnés toutes les 30 minutes jusqu'à ce que le réactif soit complètement consommé tel que jugé par CCM (environ 3 heures). À la fin de la réaction, du 1,4-Dinitrobenzène (0.2 équiv.) a été ajouté à la solution et le mélange réactionnel est agité pour 15 minutes additionnelles à -78 °C. Par la suite, une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec l'éther. La phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et de saumure. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et concentrée. Le produit brut est dissous dans l'éther (0.5 M) et mélange vigoureusement avec la KF/Célite (0.75 g / mmol de substrat) afin d'éliminer les résidus d'étain. La réaction est ensuite filtrée sur Célite et concentrée sous pression réduite. Une purification

par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 25 % EtOAc-Hexanes a donné **130** sous forme d'une huile jaunâtre (84 %). Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel.

**R<sub>f</sub>** 0.33 ( EtOAc:Hexanes, 1:3 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$  ; **MM** : 414.53 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3514, 1737  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.26 (m, 10 H), 4.62 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.97-3.93 (m, 1 H), 3.66 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.50 (dd,  $J = 9.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.25 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ; **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.2, 138.6, 138.4, 128.7, 128.6, 127.9, 127.9, 84.6, 75.9, 74.1, 73.5, 72.4, 51.9, 43.6, 37.3, 36.9, 15.0, 13.6, 7.5; **SM (FAB)** 415.1 (100), 181.1 (35) 154.0 (29) ; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$  ( $\text{MH}^+$ ) : 415.2485, trouvé : 415.2474 (2.6 ppm).

**(±)-(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthylheptanoate de méthyle (132)**

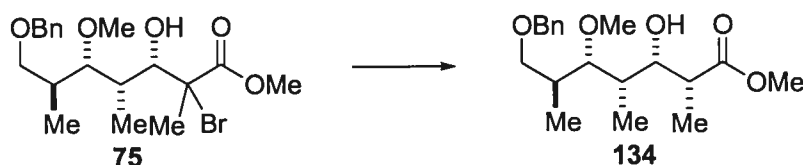


Voir protocole pour la synthèse de **130**. La molécule **132** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 30 % EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre (83 %). Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel.

**R<sub>f</sub>** 0.20 (EtOAc:Hexanes, 1:3); **Formule brute** :  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$  ; **MM** : 414.53 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3511, 1721  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.26 (m, 10 H), 4.70 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.08 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 2.70 (qd,  $J = 7.3, 2.7$  Hz, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.21 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.04 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H),

0.81 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.6, 139.3, 139.0, 128.6, 127.9, 127.9, 127.7, 127.7, 79.7, 74.5, 73.3, 73.1, 72.5, 52.1, 41.5, 37.3, 37.1, 15.1, 9.9, 9.6; **SM (FAB)** 415.1 (100), 307.1 (26), 181.0 (50), 154.0 (52), 135.9 (37) ; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$  ( $\text{MH}^+$ ): 415.2485, trouvé : 415.2480 (1.1 ppm).

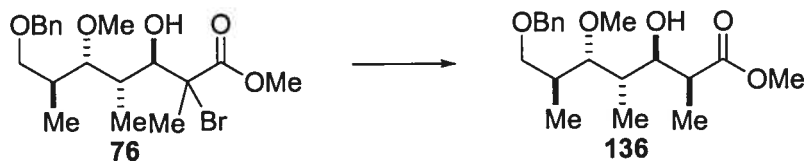
**(±)-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-7-Benzyloxy-3-hydroxy-5-méthoxy-2,4,6-triméthylheptanoate de méthyle (134)**



Voir protocole pour la synthèse de **130**. La molécule **134** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 30 % EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre (79 %). Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse **RMN**  $^1\text{H}$  du brut réactionnel.

**R<sub>f</sub>** 0.23 ( EtOAc:Hexanes, 3:7 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5$  ; **MM** : 338.44 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3492, 1736  $\text{cm}^{-1}$  ; **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.26 (m, 5H), 4.52 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 2.9, 8.2$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (dd,  $J = 5.1, 9.0$  Hz, 1 H), 3.45 (dd,  $J = 4.0, 9.0$  Hz, 1 H), 3.44 (s, 3H), 3.32 (dd,  $J = 2.8, 8.6$  Hz, 1 H), 2.69 (qd,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.05 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.0, 138.6, 128.5, 127.8, 87.0, 77.1, 73.3, 72.3, 60.3, 51.8, 43.6, 37.1, 36.8, 14.7, 13.7, 7.0. **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 338.2093, trouvé : 338.2099 (-1.9 ppm).

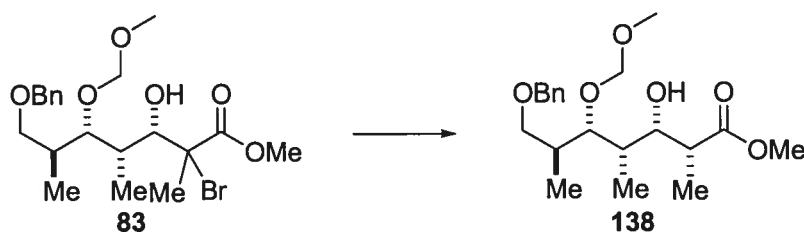
**(±)-(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-7-Benzyloxy-3-hydroxy-5-méthoxy-2,4,6-triméthylheptanoate de méthyle (136)**



Voir protocole pour la synthèse de **130**. La molécule **136** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 30 % EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre (72 %). Un ratio diastéréo-isomérique de 12:1 (**136**:**137**) est observé selon l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel.

**R<sub>f</sub>** 0.21 ( EtOAc:Hexanes, 3:7 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5$  ; **MM** : 338.44 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3515, 1735  $\text{cm}^{-1}$  ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.26 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.92 (dd,  $J = 3.1, 9.0$  Hz, 1 H), 3.71 (s, 3H), 3.55-3.49 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.69-2.66 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.28 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.4, 138.7, 128.2, 127.5, 127.4, 81.7, 73.0, 72.8, 72.6, 60.6, 51.8, 41.5, 36.9, 36.5, 14.6, 14.5, 9.6. **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_5$  ( $\text{MH}^+$ ): 339.2171, trouvé : 339.2162 (-2.7 ppm).

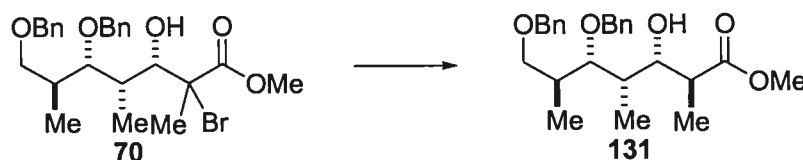
**(±)-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-7-Benzyloxy-3-hydroxy-5-méthoxyméthoxy-2,4,6-triméthylheptanoate de méthyle (138)**



Voir protocole pour la synthèse de **130**. La molécule **138** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20 % EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre (84 %). Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel.

**R<sub>f</sub>** 0.22 ( EtOAc:Hexanes, 2:8 ); **Formule brute** : C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub> ; **MM** : 368.46 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3493, 1734 cm<sup>-1</sup> ; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36-7.25 (m, 5H), 4.64 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.89 (dd, *J* = 4.0, 7.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.51 (dd, *J* = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 3.49-3.37 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.69 (qd, *J* = 7.1, 7.2 Hz, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ; **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.6, 138.5, 128.6, 127.9, 127.8, 98.8, 84.9, 75.7, 73.4, 72.2, 56.1, 51.8, 43.2, 37.3, 37.3, 15.0, 13.2, 7.7. **SM (FAB)** : 369.2 (20), 338.2 (20), 337.2 (100), 307.1 (25), 154.1 (100), 136.1 (73) ; **SMHR** calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>): 369.2277, trouvé: 369.2277 (0.0 ppm).

**(±)-(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthylheptanoate de méthyle (131)**

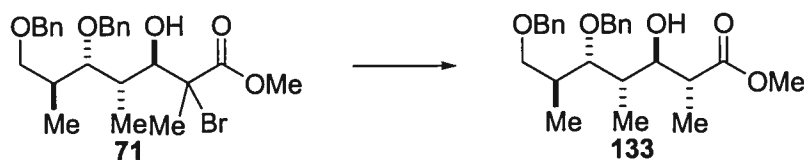


À une solution de l' $\alpha$ -bromoester approprié **70** (1 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M) anhydre à -78°C est ajouté la *i*Pr<sub>2</sub>NEt (1.8 équiv.) suivie du Bu<sub>2</sub>BOTf (1.0 M dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à la même température avant l'addition de Bu<sub>3</sub>SnH (1.8 équiv.) et Et<sub>3</sub>B (0.2 équiv. dans une solution 1.0 M dans l'hexane). La suspension résultante est mélangée à -78°C et la Et<sub>3</sub>B (0.2 équiv.) et l'air sont additionnées toutes les 30 minutes jusqu'à ce que le réactif soit complètement consommé tel que jugé par CCM (environ 3 heures). À la fin de la réaction, du 1,4-Dinitrobenzène (0.2 équiv.) a été ajouté à la solution et le mélange réactionnel est agité pour 15 minutes additionnelles à -78 °C. Par la suite, une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec l'éther. La phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et de saumure. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et concentrée. Afin de récupérer l'alcool libre, une solution de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 1.5 mL/mmol de produit de départ dans 5 mL de MeOH) dans le

est additionné dans le mélange réactionnel. La solution est agitée pendant 2 heures à 0°C et les solvants organiques sont évaporés. La suspension est ensuite extraite avec le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X). La phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et de saumure. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et concentrée. Par la suite, le produit brut est dissous dans l'éther (0.5 M) et mélange vigoureusement avec la KF/Célite (0.75 g / mmol de substrat) afin d'éliminer les résidus d'étain. La réaction est ensuite filtrée sur Célite et concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 25 % EtOAc-Hexanes a donné **131** sous forme d'une huile jaunâtre (90 %). Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

**R<sub>f</sub>** 0.21 ( EtOAc:Hexanes, 1:3); **Formule brute** : C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> ; **MM** : 414.53 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3514, 1737 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36-7.25 (m, 10H), 4.63 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 2.4, 6.6 Hz, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.30 (bs, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H) 1.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.9, 138.6, 138.4, 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 85.3, 74.3, 73.4, 72.3, 52.0, 43.6, 36.7, 36.1, 15.3, 14.3, 7.2; **SM (FAB)** 415.2 (83), 199.2 (100), 181.1 (83), 154.1 (86), 136.0 (74); **SMHR** calculé pour C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>): 415.2485, trouvé : 415.2464 (5.1 ppm).

(±)-(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthylheptanoate de méthyle (**133**)



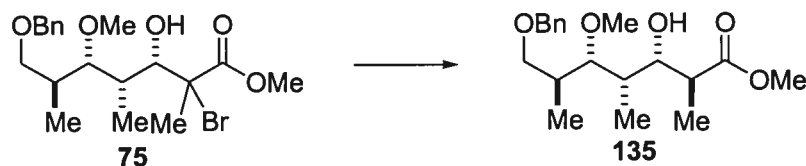
Voir protocole pour la synthèse de **131**. La molécule **133** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 30 % EtOAc-Hexanes



pour donner une huile jaunâtre (89 %). Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel.

**R<sub>f</sub>** 0.20 (EtOAc : Hexane, 1 : 3); **Formule brute** :  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$ ; **MM** : 414.53 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3513, 1737  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.19 (m, 10 H), 4.68 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (dd,  $J = 1.6, 9.5$  Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.03 (bs, 1H), 2.80 (qd,  $J = 3.8, 7.9$  Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.29 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H); **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.9, 139.4, 138.9, 128.6, 128.5, 127.9, 127.8, 127.6, 79.8, 76.2, 74.3, 73.4, 73.0, 51.9, 41.8, 39.2, 37.1, 15.8, 15.0, 10.7; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$  ( $\text{MH}^+$ ): 415.2485, trouvé : 415.2479 (1.3 ppm).

**(±)-(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-7-Benzoyloxy-3-hydroxy-5-méthoxy-2,4,6-triméthylheptanoate de méthyle (135)**

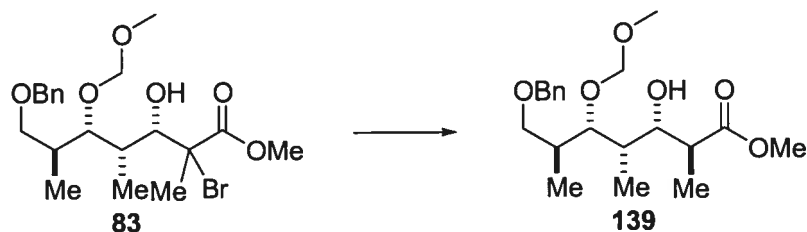


Voir protocole pour la synthèse de 131. La molécule 135 a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 30 % EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre (83 %). Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel.

**R<sub>f</sub>** 0.23 ( EtOAc:Hexanes, 3:7 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5$ ; **MM** : 338.44 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3518, 1738  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.26 (m, 5H), 4.52 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 2.0, 7.0$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.37 (dd,  $J = 1.6, 9.5$  Hz, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.05 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 7.0$



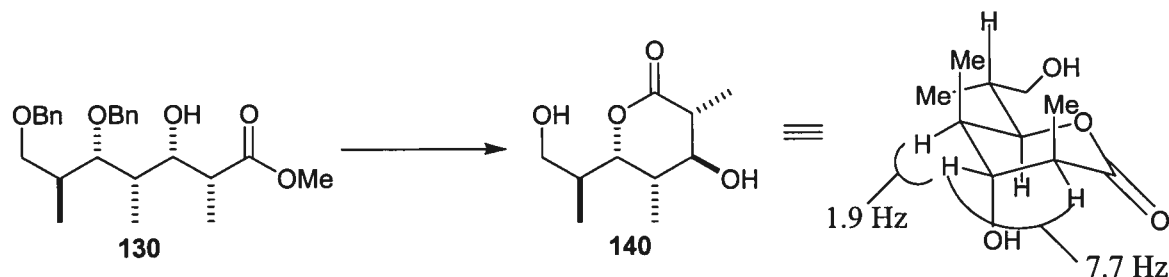
(±)-(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-7-Benzyloxy-3-hydroxy-5-méthoxyméthoxy-2,4,6-triméthylheptanoate de méthyle (83)



Voir protocole pour la synthèse de **131**. La molécule **139** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20 % EtOAc-Hexanes pour donner une huile jaunâtre (78 %). Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel.

**R<sub>f</sub>** 0.22 ( EtOAc:Hexanes, 2:8 ); **Formule brute** :  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6$  ; **MM** : 368.46 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3508, 1738  $\text{cm}^{-1}$  ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.26 (m, 5H), 4.65 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (dd,  $J = 2.9, 7.5$  Hz, 1H), 3.45-3.39 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.70 (dq,  $J = 7.3, 8.2$  Hz, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.09 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.0, 138.6, 128.6, 127.9, 127.8, 99.0, 85.6, 76.9, 73.4, 72.2, 56.3, 51.9, 43.3, 37.2, 36.5, 15.2, 14.5, 7.4. **SM (FAB)** 369.2 (17), 337.2 (61), 307.1 (28), 289.2 (13), 154.1 (86), 137.1 (72); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_6$  ( $\text{MH}^+$ ): 369.2277, trouvé : 369.2284 (-1.8 ppm).

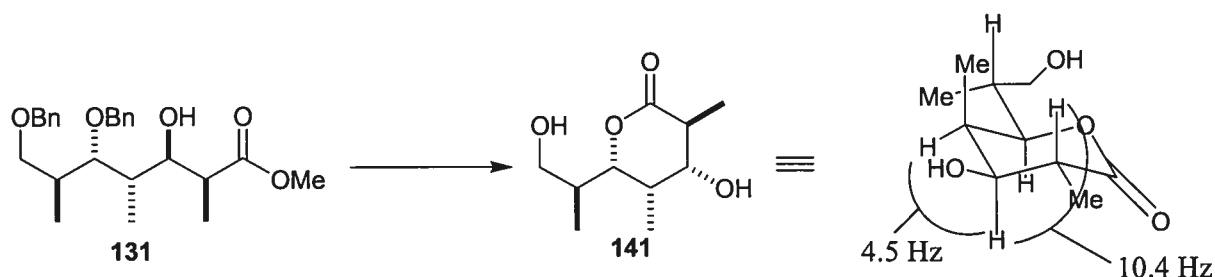
(±)-(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-4-Hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxyprop-2-yl)-3,5-diméthyltétrahydropyran-2-one (140)



À une solution de l'estér approprié **130** (1 équiv.) dans le MeOH (0.1 M) anhydre est ajouté le  $\text{PdCl}_2$  (0.2 équiv.). Le mélange est ensuite placé sous une atmosphère positive d'hydrogène. Le mélange réactionnel est agité à la température de la pièce jusqu'à ce que la réaction soit jugée complète par CCM (1 à 24 heures). La suspension est ensuite filtrée sur une fine couche de silice et est lavée au MeOH. Le solvant a été évaporé et le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant EtOAc : Hexanes : MeOH (8 : 1.5 : 0.5) pour donner **140** sous forme d'une mousse blanchâtre (83 %).

**R<sub>f</sub>** 0.25 (EtOAc:Hexanes:MeOH, 8:1.5:0.5); **Formule brute** :  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$  ; **MM** : 368.46 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3407, 1724  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  4.56 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.45 (dd,  $J = 10.4, 2.2$  Hz, 1H), 3.67-3.62 (m, 3H), 3.29 (ddd,  $J = 7.7, 4.8, 1.9$  Hz, 1 H), 2.56 (dq,  $J = 7.7, 7.0$  Hz, 1H), 2.06 (qdd,  $J = 7.3, 2.2, 1.9$  Hz, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H) ; **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  173.7, 77.6 77.3, 63.2, 42.0, 39.6, 36.5, 13.7, 12.3, 11.5. **SM (ES)**: 185.1 (27), 167.1 (30), 155.1 (35), 139.1 (100). **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): 203.1283, trouvé: 203.1285 (0.8 ppm).

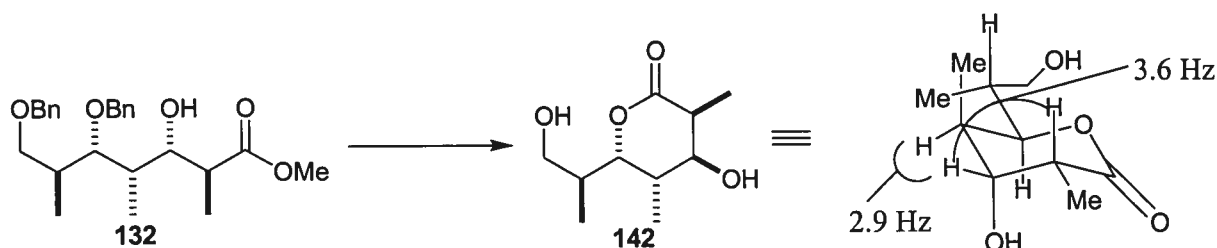
(±)-(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-4-Hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxyprop-2-yl)-3,5-diméthyltétrahydropyran-2-one (**141**)



Voir protocole pour la synthèse de **140**. La molécule **141** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant EtOAc : Hexanes : MeOH (8 : 1.5 : 0.5) pour donner une mousse blanchâtre (78 %).

**R<sub>f</sub>** 0.25 (EtOAc:Hexanes:MeOH, 8:1.5:0.5); **Formule brute** : C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> ; **MM** : 368.46 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3421, 1723 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  4.62 (dd,  $J = 10.8, 2.7$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 3.8, 3.7$  Hz, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 2.64 (qd,  $J = 7.1, 3.6$  Hz, 1H), 2.13 (qdd,  $J = 7.3, 3.3, 2.9$  Hz, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.21 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ; **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  173.2, 78.7, 72.3, 63.4, 37.1, 36.7, 35.4, 12.2, 12.2, 9.4. **SM (ES)**: 185.1 (28), 167.1 (31), 155.1 (37), 139.1 (100). **SMHR** calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 203.1283, trouvé : 203.1284 (0.4 ppm).

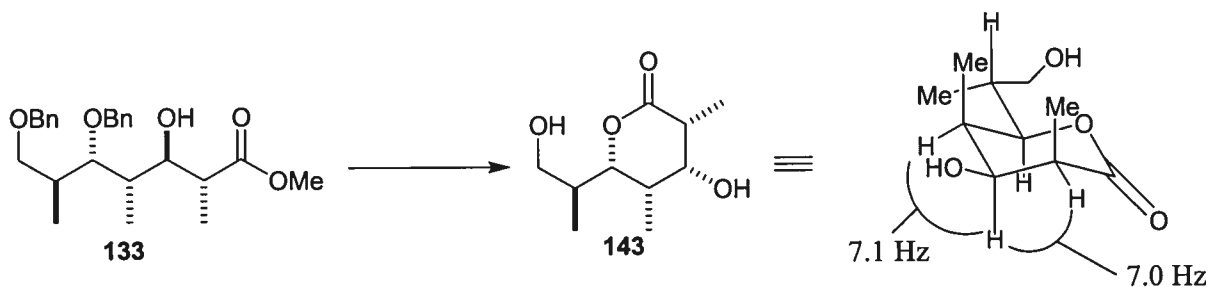
(±)-(3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4-Hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxyprop-2-yl)-3,5-diméthyltétrahydropyran-2-one (**142**)



Voir protocole pour la synthèse de **140**. La molécule **142** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant EtOAc : Hexanes : MeOH (8 : 1.5 : 0.5) pour donner une mousse blanchâtre (75 %).

**R<sub>f</sub>** 0.25 (EtOAc:Hexanes:MeOH, 8:1.5:0.5); **Formule brute** : C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> ; **MM** : 368.46 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3401, 1737 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  4.38 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 2.2, 10.4$  Hz, 1H), 3.84 (dt,  $J = 10.4, 4.5$  Hz, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 2.35 (qd,  $J = 10.4, 7.0$  Hz, 1H), 2.19 (qdd,  $J = 7.0, 4.4, 2.2$  Hz, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ; **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  172.8, 79.9, 73.3, 63.3, 40.0, 37.3, 35.3, 13.9, 12.2, 3.7. **SM (ES)**: 185.1 (27), 167.1 (28), 155.1 (33), 139.1 (100). **SMHR** calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 203.1283, trouvé: 203.1286 (1.2 ppm).

(±) - (3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-4-Hydroxy-6-((*S*)-1-hydroxyprop-2-yl)-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-one (143)



À une solution de l'ester **133** (1.0 équiv.) dans le MeOH (0.1 M) anhydre est ajouté le PdCl<sub>2</sub> (0.2 équiv.). Le mélange est ensuite placé sous une atmosphère positive d'hydrogène. Le mélange réactionnel est agité à la température de la pièce jusqu'à ce que la réaction soit jugée complète par CCM (1 à 24 heures). La suspension est ensuite filtrée sur une fine couche de silice et est lavée au MeOH. Le solvant a été évaporé et le résidu a été dissout dans le benzène. Une quantité catalytique d'acide de pyridium p-toluènesulfonique (PPTS, 0.1 equiv.) a été ajouté et la solution a été réchauffée à 70°C pendant 3-4 h. La suspension est ensuite filtrée sur une fine couche de silice et est lavée au MeOH. Le solvant a été évaporé et le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant EtOAc : Hexanes : MeOH (8 : 1.5 : 0.5) pour donner **143** sous d'une mousse blanchâtre (59 %).

**R<sub>f</sub>** 0.22 (EtOAc:Hexanes:MeOH, 8:1.5:0.5); **Formule brute** : C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> ; **MM** : 368.46 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3415, 1727 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  4.34 (td, *J* = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 9.2, 3.5 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.89 (dq, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 2.44 (qdd, *J* = 7.3, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ; **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  174.2, 78.6, 69.0, 63.3, 39.2, 36.5, 34.7, 12.6, 11.2, 6.8. **SM (ES)**: 185.1 (27), 167.1 (29), 155.1 (35), 139.1 (100). **SMHR** calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 202.1283, trouvé : 203.1288 (2.1 ppm).

## Références

- <sup>1</sup> (a) Seebach, D.; Chow, H.-F.; Jackson, R. F. W.; Lawson, K.; Sutter, M. A.; Thaisrivongs, S.; Zimmermann, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5292. (b) Toshima, K.; Tatsuta, K.; Kinoshita, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4741. (c) Toshima, K.; Tatsuta, K.; Kinoshita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2369. (d) Seebach, D.; Chow, H.-F.; Jackson, R. F. W.; Sutter, M. A.; Thaisrivongs, S.; Zimmermann, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281. (e) Wakamatsu, T.; Nakamura, H.; Nara, E.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3895. (f) Wakamatsu, T.; Yamada, S.; Nakamura, H.; Ban, Y. *Heterocycles* **1987**, *25*, 43. (g) Evans, D. A.; Fitch, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 454.
- <sup>2</sup> Paterson, I.; Florence, G. C.; Gerlach, K.; Scott, J.P.; Sereinig, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535.
- <sup>3</sup> (a) Nerenberg, J. B.; Hung, D. T.; Somers, P. K.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621. (b) Nerenberg, J. B.; Hung, D. T.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054. (c) Smith, A. B.; Qiu, Y. P.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011. (d) Smith, A. B.; Kaufman, M. D.; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Arimoto, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1823. (e) Smith, A. B.; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Kaufman, M. D.; Qiu, Y. P.; Arimoto, H.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8564. (f) Smith, A. B.; Freeze, B. S.; Brouard, I.; Hirose, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4405. (g) Yang, G.; Myles, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1313. (h) Yang, G.; Myles, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2503. (i) Harried, S. S.; Yang, G.; Strawn, M. A.; Myles, D. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6098. (j) Harried, S. S.; Lee, C. P.; Yang, G.; Lee, T. I. H.; Myles, D. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6646. (k) Marshall, J. A.; Lu, Z. H.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3, 817. (l) Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885. (m) Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K.; Scott, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 377. (n) Paterson, I.; Florence, G. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6935. (o) Paterson, I.; Delgado, O.; Florence, G. J.; Lyothier, I.; Scott, J. P.; Sereinig, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 35. (q) Paterson, I.; Delgado, O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8877. (q) Paterson, I.; Lyothier, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4933.

<sup>4</sup> (a) Hoffman, R. W.; Dahmann, G.; Anderson, M.W. *Synthesis*, **1994**, 629. (b) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2054.

<sup>5</sup> Paterson, I.; Tillyer, R.D. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4182.

<sup>6</sup> Evans, D.A.; Ng, H.P.; Clark, J.S.; Rieger, D.L. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2127.

<sup>7</sup> Woodward, R.B., *Perspectives in Organic Chemistry*, Todd, A., Ed., Interscience Publishers: New York, 1956, 155.

<sup>8</sup> (a) Guindon, Y.; Houde, K.; Prévost, M.; Cardinal-David, B.; Landry, S.R.; Daoust, B.; Bencheqroun, M.; Guérin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8496. (b) Guindon, Y.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Guérin, B. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1019.

<sup>9</sup> Heathcock, C.H. *Asymmetric Synthesis*; Morrison, D.J., Ed.; Chap. 2, Academic : New York, 1984, Vol. 3, 111.

<sup>10</sup> Les termes paires agencées et non-agencées ont été tirés de la traduction de Jean Suffert de l'ouvrage de Brückner; Reinhard *Reaktionnmechanismem : Organische Reacktionen, Stereochemie, moderne synthesesmethoden*, 1996, Germany, p. 326.

<sup>11</sup> Approches intéressantes qui ne seront pas discutées dans ce mémoire : (a) Corey, E. J.; Kim, S.; Yoo, S.; Nicolaou, K. C.; Melvin, L. S.; Brunelle, D. J.; Falck, J. R.; Trybulski, E. J.; Let, R.; Sheldrake, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620. (b) Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873. (c) Ziegler, F. E.; Kneisley, A.; Thottathil, J. K.; Wester, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5434. (d) Jung, M. E.; Lee, W. S.; Sun, D. *Org. Lett* **1999**, *1*, 307. (e) Jung, M. E.; Sun, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8343. (f) Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2185. (g) Breit, B.; Zahn, S. K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4870. (h) Calter, M. A.; Guo, X.; Liao, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*,



1499. (i) Ward, D. E.; Sales, M.; Man, C. C.; Shen, J.; Sasmal, P. K.; Guo, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1618.

<sup>12</sup> (a) Evans, D.A.; Clark, J.S.; Metternich, R.; Novack, V.J.; Sheppard, G.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866. (b) Evans, D.A.; Rieger, D.L.; Bilodeau, M.T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047. (c) Evans, D.A.; Dart, M.J.; Duffy, J.L.; Rieger, D.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9073.

<sup>13</sup> (a) Paterson, I.; Lister, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 585 (b) Paterson, I.; Goodman, J.M.; Isaka M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121. (c) Paterson, I.; Channon, J.A.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 797. (d) Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287. (e) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1.

<sup>14</sup> Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3701.

<sup>15</sup> (a) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339. (b) Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348. (c) Roush, W. R.; Grover, P. T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3806. (d) Chemler, S. R.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3800 (e) Chemler, S. R.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1319.

<sup>16</sup> (a) Masse, C. E.; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293. (b) Liu, P.; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6141. (c) Masse, C. E.; Panek, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1093.

<sup>17</sup> (a) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31. (b) Marshall, J. A.; Yanik, M. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3798. (c) Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5201. (d) Marshall, J. A.; Grant, C. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8214. (e) Marshall, J. A.; Maxson, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 630. (f) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163

(g) Marshall, J. A.; Yanik, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4717. (h) Marshall, J. A.; Yanik, M. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2173 (i) Marshall, J. A., Schaaf, G. M. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7825.

<sup>18</sup> (a) Danishefsky, S.; Harvey, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6647. (b) Danishefsky, S. J.; DeNinno, S.; Lartey, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2082. (c) Danishefsky, S.J.; Selnick, H. G.; Zelle, R.B.; DeNinno, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4368.

<sup>19</sup> (a) Acena, J. L.; Arjona, O.; Leon, M.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8957. (b) Arjona, O.; Menchaca, R.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2400.

<sup>20</sup> (a) Marchionni, C.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 431. (b) Marchionni, C.; Meilert, K.; Vogel, P.; Schenk, K. *Synlett* **2000**, *8*, 1111. (c) Narkevitch, V.; Megevand, S.; Schenk, K.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5080. (d) Schwenter, M.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7869.

<sup>21</sup> (a) Porter, N. A.; Giese, B.; Curran, D. P. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 296. (b) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions - Concepts, Guidelines and Synthetic Applications*; VCH: New York, 1996 (c) Renaud, P.; Sibi, M.P. *Radicals in Organic Synthesis*, Volume 2: Applications, VHC: Weinheim, 2001.

<sup>22</sup> (a) Porter, N. A.; Lacher, B.; Chang, V. H.; Magnin, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8309. (b) Porter, N. A.; Scott, D. M.; Lacher, B.; Giese, B.; Zeitz, H. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8311. (c) Scott, D. M.; McPhail, A. T.; Porter, N. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1679. (d) Porter, N. A.; Scott, D. M.; Rosenstein, I. J.; Giese, B.; Veit, A.; Zeitz, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1791. (e) Porter, N. A.; Wu, W.-X.; McPhail, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 707. (f) Miracle, G. S.; Cannizzaro, S. M.; Porter, N. A. *Chemtracts* **1993**, *6*, 147.

- 
- <sup>23</sup> (a) Giese, B.; Zehnder, M.; Roth, M.; Zeitz, H.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6741. (b) Giese, B.; Bulliard, M.; Zeitz, H.-G. *Synlett* **1991**, 425. (c) Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1863. (d) Giese, B.; Damm, W.; Batra, R. *Chemtracts* **1994**, *7*, 355.
- <sup>24</sup> (a) Curran, D. P.; Kim, B. H.; Daugherty, J.; Heffner, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3555. (b) Curran, D. P.; Jeong, K.-S.; Heffner, T. A.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9238. (c) Curran, D. P.; Heffner, T. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4585. (d) Curran, D. P.; Shen, W.; Zhang, J.; Heffner, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6738.
- <sup>25</sup> Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallee, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2845.
- <sup>26</sup> Bouvier, J.-P.; Jung G.; Ziping, L.; Guérin, B.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1391.
- <sup>27</sup> Casiraghi, G. ; Zanardi, F. ; Appendino, G. ; Rassu, G. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 1929.
- <sup>28</sup> (a) Braun, M. *Methoden Org. Chem. (Houben Weyl)*, *4th Ed.* **1952-1986**, E21, 1603. (b) Evans, D. A.; McGee, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2876. (c) Siegel, C.; Thorton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5722. (d) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1994**, *46*, 1.
- <sup>29</sup> Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994; 835.
- <sup>30</sup> (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1012. (b) Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 989. (c) Mukaiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 817. (d) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203.

- <sup>31</sup> Gennari, C. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, 1993; Vol. 2, Chapter 2.4, p 629.
- <sup>32</sup> (a) Heathcock, C. H. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, 1993; Vol.2, Chapter 2.4. (b) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095.
- <sup>33</sup> Chan, T.H.; Brook, M.A. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2943.
- <sup>34</sup> Shreiber, S.L. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, 1993; Vol.1, Chapter 1.10
- <sup>35</sup> Krüger, J.; Carreira, E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837.
- <sup>36</sup> Carreira, E. M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, E.N. Jacobsen, Eds, Vol 3, Chap. 29.1, p997-1066.
- <sup>37</sup> Keck, G. E., Savin, K.A., Dougherty, S.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6210.
- <sup>38</sup> (a) Dubois, J.-E; Axiotis, G.; Bertounesque, E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4655. (b) Reetz, M.T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4327. (c) Gennari, C.; Bernardi, A.; Cardini, S.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 797. (d) Palazzi, C.; Colombo, L.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1735. (e) Heathcock, C.H.; Davidsen, S.K.; Hug, K.T.; Flippin, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3027. (f) Gennari, C.; Beretta, M.G.; Bernardi, A.; Moro, G.; Scolastico, C., Todeschini, R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 893.
- <sup>39</sup> (a) Gennari, C.; Bernardi, A.; Colombo, L.; Scolastico, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5812. (b) Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G.; Schimperna, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2754.

<sup>40</sup> (a) Kobayashi, S.; Hayashhi, T. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1098. (b) Kobayashi, S.; Horibe, M. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 7277.

<sup>41</sup> Kiyooka, S. *Rev. Heteroatom. Chem.* **1997**, *17*, 245.

<sup>42</sup> (a) Evans, D.A.; Murry, J.A.; Kozlowski, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12360. (b) Evans, D.A.; Kozlowski, M.C.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893.

<sup>43</sup> (a) Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Ishaba, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4723. (b) Yanagisawa, A.; Matsumoto, Y.; Nakashima, H.; Asakawa, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9319.

<sup>44</sup> (a) Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039. (b) Mikami, K.; Yajima, T.; Takasaki, T.; Matsukawa, S.; Terada, M.; Maruta, M. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 85. (c) Mikami, K.; Sawa, E.; Harada, A.; Koga, N. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1951.

<sup>45</sup> (a) Cram, D. J.; Abd Elhafez, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828. (b) Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 308. (c) Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112. (d) Karabatsos, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1367.

<sup>46</sup> (a) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. (b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 61. (c) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145. (d) Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353. (e) Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2819.

<sup>47</sup> (a) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. J.; Livingston, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6619. (b) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. J. *J. Am.*

*Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322. (c) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840.

<sup>48</sup> (a) Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 908. (b) Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y.-D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, Y.; Loncharich, R. J. *Science* **1986**, *231*, 1108. (c) Wong, S. S.; Paddon-Row, M. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 456. (d) Wong, S. S.; Paddon-Row, M. N. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 765. (e) Wu, Y.-D.; Tucker, J. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5018. (f) Frenking, G.; Kohler, K. F.; Reetz, M. T. *Tetrahedron* **1991**, *43*, 9005.

<sup>49</sup> Mengel, A.; Reiser, O. *Chem Rev.* **1999**, *99*, 1191.

<sup>50</sup> (a) Burgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065. (b) Dunitz, J. D. *X-ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1979. (c) Burgi, H. B.; Dunitz, J. D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153.

<sup>51</sup> (a) Kiyooka, S.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4765. (b) Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 729. (c) Nakata, T.; Tani, Y.; Hatozaki, M.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1411. (d) Burke, S. D.; Piscopio, A. D.; Marron, B. E.; Matulenko, M. A.; Pan, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 857.

<sup>52</sup> (a) Keck, G. E.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3847. (b) Keck, G. E.; Castellino, S.; Wiley, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5478. (c) Keck, G. E.; Boden, E. P.; Wiley, M. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 896.

<sup>53</sup> Mochirian, P.; Cardinal-David, B.; Guérin, B.; Prévost, M.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7067.

<sup>54</sup> Mémoire de maîtrise de Karine Houde, **2001**, Université de Montréal.

- 
- <sup>55</sup> Mémoire de maîtrise de Michel Prévost, **2002**, Université de Montréal.
- <sup>56</sup> Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3949.
- <sup>57</sup> Sato, T.; Okura, S.; Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6299.
- <sup>58</sup> Guindon, Y.; Anderson, P. C.; Yoakim, C.; Girard, Y.; Berthiaume, S.; Morton, H. E. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1705.
- <sup>59</sup> (a) Lehmkuhl, H.; Kobs, H.-D. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *719*, 11. (b) Midland, M. M.; Koops, R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1158. (c) Renslo, A. R.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7840.
- <sup>60</sup> (a) Gau, H.-M.; Lee, C.-S.; Lin, C.-C.; Jiang, M.-K.; Ho, Y.-C.; Kuo, C.-N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2936. (b) Wu, Y.-T.; Ho, Y.-C.; Lin, C.-C.; Gau, H.-M. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5948. (c) Lee, C.-H.; Kuo, C.-C.; Shao, M.-Y.; Gau, H.-M. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *285*, 254.
- <sup>61</sup> Chen, X.; Hortelano, E. R.; Eliel, E.L.; Frye, S.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778.
- <sup>62</sup> Wasciak, J.T.; Donaldson, W. A. *Tetrahedron : asymmetry*, **1998**, *9*, 133.
- <sup>63</sup> Solsona, J.G.; Romea, P.; Urpý, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 519.
- <sup>64</sup> Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757.
- <sup>65</sup> (a) Hart, D.J.; Huang, H.C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3749. (b) Crich, D.; Davies, J.W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *27*, 4205.

<sup>66</sup> Smadja, W. *Synlett*, **1994**, 1.

<sup>67</sup> Guindon, Y.; Lavallee, J.-F.; Llinas-Brunet, M.; Horner, G.; Rancourt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9701-9702.

<sup>68</sup> (a) Guindon, Y.; Lavallee, J.-F.; Boisvert, L.; Chabot, C.; Delorme, D.; Yoakim, C.; Hall, D.; Lemieux, R.; Simoneau, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 27. (b) Durkin, K.; Liotta, D.; Rancourt, J.; Lavallee, J.-F.; Boisvert, L.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4912. (c) Guindon, Y.; Slassi, A.; Rancourt, J.; Bantle, G.; Bencheqroun, M.; Murtagh, L.; Ghiro, E.; Jung, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 288.

<sup>69</sup> Hoffmann, R.W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.

<sup>70</sup> Guindon, Y.; Jung, G.; Guérin, B.; Ogilvie, W. W. *Synlett*, **1998**, 3, 213.

<sup>71</sup> Guindon, Y.; Rancourt, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6566.

<sup>72</sup> Guindon, Y.; Guérin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.; MacIntosh, N.; Ogilvie, W. W. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *1*, 89.

<sup>73</sup> (a) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Gorys, V.; Ogilvie, W. W.; Delorme, D.; Renaud, J.; Robinson, G.; Lavallee, J.-F.; Slassi, A.; Jung, G.; Rancourt, J.; Durkin, K.; Liotta, D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1166. (b) Guindon, Y.; Faucher, A.-M.; Bourque, E.; Caron, V.; Jung, G.; Landry, S. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9276.

<sup>74</sup> (a) Hart, D. J.; Huang, H.-C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3749. (b) Hart, D. J.; Krishnamurthy, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4457. (c) Dakternieks, D.; Henry, D. J.; Schiesser, C. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1665.



---

<sup>75</sup> Silverstein, R.M.; Bassler, G.C.; Morrill, T. C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 4<sup>th</sup> Ed. New York: Wiley, **1981**.

<sup>76</sup> Evans, D.A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.

<sup>77</sup> Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139.

